

(51)

Int. Cl. 2:

C 07 D 209/34

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 59 509 A 1

(11)

Offenlegungsschrift 25 59 509

(21)

Aktenzeichen: P 25 59 509.9

(22)

Anmeldetag: 23. 6. 75

(43)

Offenlegungstag: 30. 12. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

24. 6. 74 Japan 72472-74

5. 7. 74 Japan 77660-74

16. 8. 74 Japan 94376-74

30. 4. 75 Japan 53027-75

15. 5. 75 Japan 58127-75

15. 5. 75 Japan 58129-75

15. 5. 75 Japan 58135-75

16. 5. 75 Japan 58874-75

24. 6. 74 Japan 72473-74

5. 7. 74 Japan 77661-74

30. 4. 75 Japan 53026-75

30. 4. 75 Japan 53028-75

15. 5. 75 Japan 58128-75

15. 5. 75 Japan 58134-75

16. 5. 75 Japan 58872-75

2. 6. 75 Japan 66729-75

(54)

Bezeichnung:

Benzcyloamidderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie pharmazeutische Mittel, worin sie enthalten sind

(62)

Ausscheidung aus:

P 25 27 937.2

(71)

Anmelder:

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio

(74)

Vertreter:

Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.;
Füchsle, K., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

(72)

Erfinder:

wird später genannt werden

Express Mail No. E1881198617US
PD-5712-01-MJA

DT 25 59 509 A 1

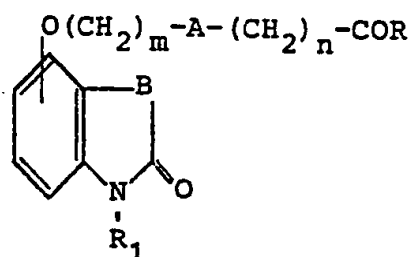
2559509

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., TOKYO / JAPAN

Benzcycloamidderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie pharmazeutische Mittel, worin sie enthalten sind

Ausscheidung aus P 25 27 937.2-44

Die Erfindung betrifft neue Benzcycloamidderivate der folgenden allgemeinen Formel



(I)

- worin R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder Aralkylgruppe bedeutet.
- B $-CH_2-$, bedeutet,
- A $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{array}$ (worin R_2 und R_3 gleich oder unterschiedlich sein können und je ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellen) oder $-CH=CH-$ bedeutet,
- R_4 $-OR_5$ (worin R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-8} -Alkylgruppe, eine Cycloalkyl- oder Aralkylgruppe darstellt)

- 2 -

609853/1054

ORIGINAL INSPECTED

oder $-N \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ bedeutet (worin R_6 und R_7 gleich oder unter-

schiedlich sein können und je Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Aralkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bilden, die ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann) und

m und n je 0 oder eine positive ganze Zahl bedeuten und m und n nicht mehr als 11 bedeuten.

Die Benzcycloamidderivate, die durch die oben erwähnte allgemeine Formel I dargestellt werden, besitzen ausgezeichnete Wirkungen bei der Inhibierung der Plättchenaggregation und sind nützlich, um Thrombose und Embolie zu verhindern.

Die Erfindung betrifft neue Benzcycloamidderivate und pharmazeutische Mittel für die Behandlung von Thrombose und Embolie, worin die Benzcycloamidderivate als aktive Bestandteile enthalten sind.

Auf medizinischem und pharmazeutischem Gebiet wurden viele therapeutische Systeme entwickelt, mit denen eine Reihe ernster Krankheiten behandelt werden kann. Für Kreislaufkrankheiten, insbesondere für ischämische Krankheiten, Arteriosklerose, cerebrale Thrombose, wurde bis heute noch kein wirksames und zuverlässiges therapeutisches Mittel oder Verfahren entwickelt. Da diese Kreislaufkrankheiten oft sehr gefährlich bzw. tödlich sind, besitzt die Entwicklung von aussichtsreichen Mitteln, um diese gefährlichen Krankheiten zu verhindern und zu behandeln, für viele Personen sehr große Bedeutung. Man nimmt an, daß die Ursache dieser Krankheiten eine Thrombose ist, wie es von T.Hovig in "Platelet Adhesion and Aggregation in Thrombosis": Countermeasures (Mammen, Anderson und Barnhart als Herausgeber), S. 137 (1970; von J.Bizzozero in Virchows Arch., 90, 261 (1882), und von J.C.Eberth und C.Schimmelbusch

609853/1054

in Virchows Arch., 103, 39 (1886), beschrieben wird.

Ein Thrombus ist ein Blutgerinnsel oder Blutklumpen, der durch Koagulation von Blut, das durch die Blutgefäße fließt, gebildet wird, und die Herkunft bzw. der Ursprung der Thrombusbildung und der Symptome, die durch den Thrombus verursacht werden, werden als Thrombose bezeichnet. Ein Thrombus ist nützlich, da beschädigte Teile der Blutgefäße verstärkt werden und da ein kontinuierliches Bluten, bedingt durch die Aktivität der Blutplättchen, als "Auslöser" verhindert wird. Andererseits besitzt der Thrombus negative Einflüsse, da der Thrombus die Blutgefäßhöhle verstopft oder die Blutgefäße von Organen, Gliedern u.ä. verstopft, wenn er zu den anderen Organen durch die Blutströmung transportiert wird und dabei wird eine Embolie-Infarktbildung verursacht. Blutgerinnsel, die sich daher in den Hauptorganen wie im Herz, der Lunge und dem Gehirn bilden, sind von tödlichen Wirkungen bzw. sehr gefährlichen Wirkungen begleitet wie durch cerebrale Infarktbildung, Embolie, myocardiale Infarktbildung und Lungeninfarktbildung. Bei anderen Krankheiten wie bei der Diabetes, bösartigen Tumoren, wesentlicher Hypertonie, valvularen Herzkrankheiten, Basedow'scher Krankheit, Aortasyndrom-Schleimhauttumor u.ä. werden Blutgerinnsel sekundär gebildet und entwickeln sich ebenfalls leicht, bedingt durch Änderungen im Blut per se, beispielsweise durch beschleunigte Koagulation usw., und der Blutgefäßwand (Sozo Matsuoka, Factors for Bleeding and Thrombosis, Seite 206, veröffentlicht von Kinbara Publishing Co., 1969, und Kaname Kotake, "Thrombus Formation and Platelets", Metabolism and Disease, Band 10, Nr. 2, Seite 118, 1973).

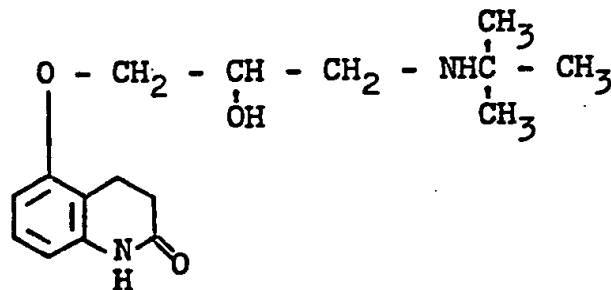
Faktoren für die Blutgerinnselbildung sind (1) Änderungen in der Art des Blutes, (2) Änderungen in der Blutströmung und (3) Änderung n in der Blutgefäßwand, vgl. Tadashi Maekawa, Ketsueki To Myakkan (Blood and Vessel), Band 1, Nr. 4, Seiten 11 bis 24, 1970. Das normal strömende Blut besitzt ein

609853/1054

passendes dynamisches Gleichgewicht zwischen der Aggregation und Dissoziation der Plättchen wie auch zwischen der Koagulation und Thrombolyse des Blutes. Die Thrombose kann auftreten, wenn dieses Gleichgewicht, bedingt durch Stress oder einen abnormalen physiologischen Zustand, gestört wird.

In den vergangenen Jahren hat die moderne Diät Arteriosklerosekrankheiten mit sich gebracht mit der Folge einer möglichen Erhöhung im Auftreten von Thrombose. Es besteht daher wegen dieser Umstände ein großer Bedarf, Chemotherapeutika für die Behandlung und Verhinderung von Thrombose zu entwickeln. Für die Thrombose ist es wirksamer, die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern, indem man die weitere Entwicklung der Blutgerinnsel inhibiert. Krankheiten, die durch sekundär gebildete Blutgerinnsel hervorgerufen werden, können ebenfalls verbessert werden, indem man zusammen mit der Therapie für die Grundkrankheit therapeutische Mittel verabreicht, um die Blutgerinnsel zu vermindern bzw. herabzusetzen.

Als Folge von verschiedenen Untersuchungen bei der Entwicklung von wirksamen Mitteln für die Behandlung und Verhinderung von Thrombose wurde gefunden, daß 5-(2'-Hydroxy-3-tert.-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl der folgenden Formel



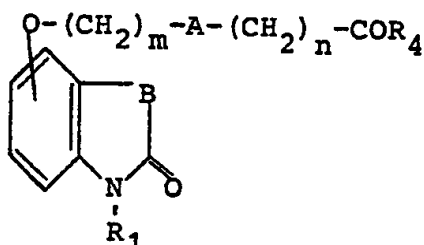
bei niedrigen Konzentrationen die Aggregation von Blutplättchen spezifisch inhibiert und daß diese Verbindung sehr wirksam ist, um Thrombose zu verhüten und zu behandeln, wenn sie oral oder intravenös Säugetieren einschließlich Menschen verabreicht wird (vergl. offengelegte japanische Patentanmeldung KOKAI 125,930/73).

609853/1054

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Benzcycloamidderivate zu schaffen, die bei der Verhütung von Thrombose und Embolie nützlich sind.

Es sollen weiterhin pharmazeutische Mittel geschaffen werden, die die neuen Benzcycloamidderivate als aktiven Bestandteil enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind neue Benzcycloamidderivate der allgemeinen Formel



(I)

- worin R_1 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl oder Aralkyl bedeutet
- B $-CH_2-$ bedeutet,
- A $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{array}$ (worin R_2 und R_3 gleich oder unterschiedlich sein können und je Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellen) oder $-CH=CH-$ bedeutet.
- R_4 $-OR_5$ (worin R_5 Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, Cycloalkyl oder Aralkyl darstellt) oder $-N \begin{array}{c} R_6 \\ \diagup \\ R_7 \end{array}$ bedeutet (worin R_6 und R_7 gleich oder unterschiedlich sein können und je Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Aralkyl darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bilden, die weiter ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann) und

m und n je 0 oder eine positive ganze Zahl bedeuten und m und n nicht mehr als 11 bedeuten.

Die neuen Benzcycloamidderivate, die durch die oben erwähnte allgemeine Formel I dargestellt werden, besitzen ausgezeichnete Plättchenaggregation inhibierende Aktivitäten und sind für die Verhinderung von Thrombose und Embolie nützlich. Es wurde gefunden, daß die zuvor erwähnten Benzcycloamidderivate der allgemeinen Formel I antiphlogistische Wirkungen zeigen.

In der allgemeinen Formel I bedeutet R_1 ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkylgruppe wie eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe, eine niedrige Alkenylgruppe wie eine Allyl- oder Crotylgruppe oder eine Aralkylgruppe wie eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe. Bei A in der Formel I bedeuten R_2 und R_3 je ein Wasserstoffatom oder eine niedrige Alkylgruppe wie eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe. Bei R_4 in der Formel I bedeutet R_5 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkylgruppe wie eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Amyl-, Hexyl- oder Octylgruppe oder eine Aralkylgruppe wie eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe, und R_6 und R_7 , die gleich oder unterschiedlich sein können, bedeuten je einzeln eine niedrige Alkylgruppe wie eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe oder eine Aralkylgruppe wie eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe oder sie können zusammen mit dem Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bilden, die weiter ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann, z.B. eine Piperidyl-, Morpholyl-, Piperazyl- oder Thiazolylgruppe oder ähnliche Gruppen.

Wenn A in den erfindungsgemäßen Benzcycloamidderivaten

$$\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{array}$$

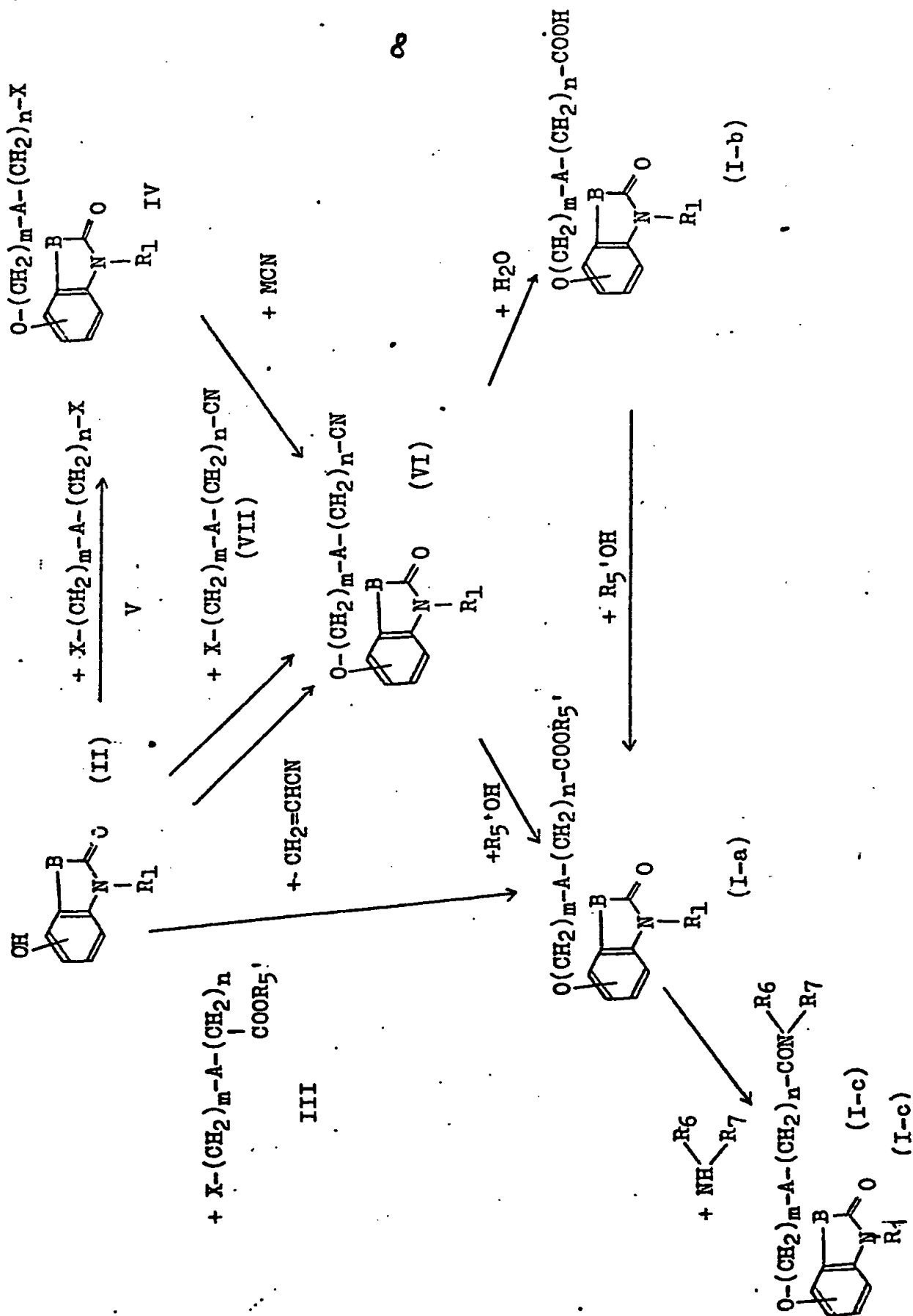
bedeutet, so kann das Kohlenstoffatom, an das R_2 und R_3 gebunden sind, ein asymmetrisches Kohlenstoffatom sein, und dabei können optische Isomere (DL-, D- und L-) der Derivate

609853/1054

vorhanden sein. Wenn A $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet, können geometrische Isomere (cis- und trans-) der Derivate auftreten.

Die Benzcycloamidderivate, die durch die allgemeine Formel I dargestellt werden, können nach Verfahren, wie sie in dem folgenden Reaktionsschema dargestellt werden, hergestellt werden.

609853/1054



In den oben erwähnten Formeln besitzen A, B, R_1 , R_6 , R_7 , m und n die gleichen Definitionen wie oben gegeben und R_5' bedeutet eine C_{1-8} -Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylgruppe, X bedeutet ein Halogenatom und M bedeutet ein Alkalimetall.

Die Verbindung, die durch die allgemeine Formel I-b dargestellt wird, kann hergestellt werden, indem man ein Benzcycloamid-derivat, das durch die allgemeine Formel VI dargestellt ist, hydrolysiert. Die oben erwähnte Hydrolysereaktion wird in an sich bekannter Weise in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt. Als Katalysator kann man bekannte Katalysatoren, wie sie üblicherweise bei Hydrolysereaktionen verwendet werden, einsetzen. Konkrete Beispiele solcher Katalysatoren sind basische Verbindungen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Bariumhydroxid; Mineralsäuren wie Schwefelsäure, Salpetersäure, Chlorwasserstoffsäure und Phosphorsäure; aromatische Sulfonsäuren wie Naphthalinsulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure; und Alkylsulfonsäuren wie Äthansulfonsäure. Im allgemeinen wird die Hydrolysereaktion in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel kann man irgendein bekanntes Lösungsmittel, wie es bei Hydrolyseverfahren üblicherweise verwendet wird, einsetzen. Konkrete Beispiele solcher Lösungsmittel sind Wasser; Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol und Äthylenglykol; Ketone wie Aceton und Methyläthylketon; Äther wie Dioxan und Diäthylenglykol-monomethyläther (Monoglyme) und Fettsäuren wie Essigsäure und Propionsäure. Die Reaktionstemperatur der Umsetzung beträgt üblicherweise von Zimmertemperatur bis 200°C , bevorzugt von 50 bis 150°C , und die Reaktionszeit beträgt von 3 bis 48 Stunden, bevorzugt von 3 bis 30 Stunden.

Geegebenenfalls kann die Verbindung, die durch die allgemeine Formel I-b dargestellt wird, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I-a durch Veresterungsreaktion mit einem Alkohol, der durch die allgemeine Formel $R_5'\text{OH}$ dargestellt wird, überführt werden.

In dem Alkohol, der durch die allgemeine Formel $R_5'OH$ dargestellt wird und der als Ausgangsmaterial bei der oben erwähnten Veresterungsreaktion verwendet wird, bedeutet R_5' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe wie eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Amyl-, Hexyl- oder Octylgruppe oder eine Aralkylgruppe wie eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe. Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel I-b mit einem Alkohol der allgemeinen Formel $R_5'OH$ wird unter üblichen Veresterungsreaktionsbedingungen durchgeführt. Diese Umsetzung kann in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden. Als Katalysator kann man irgendwelche bekannten Katalysatoren, wie sie bei der üblichen Veresterungsreaktion verwendet werden, einsetzen. Konkrete Beispiele solcher Katalysatoren sind Chlorwasserstoffsäuregas; anorganische Säuren wie konzentrierte Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Bortrifluorid und Perchlorsäure; organische Säuren wie Trifluoressigsäure, Trifluormethan-sulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Äthansulfonsäure; Anhydride wie Trifluormethan-sulfonsäureanhydrid und Trichlormethansulfonsäureanhydrid; Thionylchlorid; Aceton-dimethylacetal und saure Ionenaustauschharze. Die Umsetzung kann entweder in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kann man irgendein bekanntes Lösungsmittel, wie es bei üblichen Veresterungsreaktionen eingesetzt wird, verwenden. Konkrete Beispiele solcher Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff; und Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan und Äthylenglykol-monomethyläther. Die Umsetzung wird vorteilhafterweise unter Verwendung eines Trocknungsmittels wie wasserfreiem Calciumchlorid, wasserfreiem Kupfersulfat, wasserfreiem Calciumsulfat oder Phosphorpentoxid durchgeführt. Die Anteile an der Verbindung, die durch die allgemeine Formel I-b dargestellt wird, und an Alkohol, der durch die allgemeine Formel $R_5'OH$ dargestellt wird, können

609853/1054

auf geeignete Weise ausgewählt werden. Wird die Umsetzung in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt, so wird der Alkohol in größerem Überschuß verwendet, als wenn die Umsetzung in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt wird, wo der Alkohol in einer Menge des 1- bis 5fachen, bevorzugt des 1- bis 2fachen, verwendet wird, bezogen auf die Mol der Verbindung der allgemeinen Formel I-b. Die Reaktionstemperatur dieser Umsetzung ist nicht besonders begrenzt, sie liegt im allgemeinen im Bereich von -20 bis 200°C , bevorzugt von 0 bis 150°C .

Gegebenenfalls kann die erfindungsgemäße Endverbindung, die durch die allgemeine Formel I-a dargestellt wird, in eine Verbindung überführt werden, die durch die allgemeine Formel I-c dargestellt wird. Die Verbindung, die durch die allgemeine Formel I'-a dargestellt wird, kann mit einem Amin der

allgemeinen Formel $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_6 \\ \diagdown \text{R}_7 \end{array}$ umgesetzt werden, wobei man eine

Verbindung erhält, die durch die allgemeine Formel I -c dargestellt wird.

Diese Umsetzung kann in Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels durchgeführt werden. Beispiele solcher Lösungsmittel sind Wasser, Methanol und Äthanol. Die Reaktionstemperaturen und Reaktionszeitbedingungen sind nicht besonders beschränkt und können auf geeignete Weise je nach Bedarf ausgewählt werden. Im allgemeinen wird die Umsetzung jedoch bei Zimmertemperatur bis 100°C , bevorzugt bei Zimmertemperatur, während mehrerer Stunden durchgeführt. Bei dieser Umsetzung kann das Amin in einer äquimolaren Menge oder im Überschuß verwendet werden. Im allgemeinen wird das Amin in einer Menge des 5- bis 10fachen, bezogen auf die Mol an Fettsäureesterderivaten, eingesetzt.

Alternativ kann das Benzcycloamidderivat, das durch die allgemeine Formel I-a ausgedrückt wird, durch Alkoholyse eines Benzcycloamidderivats der allgemeinen Formel VI mit einem Alkohol der allgemeinen Formel $R_5'OH$ und dann durch Zugabe von Wasser und durch saure Hydrolyse der Mischung bei niedriger Temperatur, so niedrig wie bei 30 bis 40°C, während 10 Minuten hergestellt werden.

Die Umsetzung des Benzcycloamidderivats, das durch die obige allgemeine Formel VI dargestellt wird, mit dem Alkohol, der durch die allgemeine Formel $R_5'OH$ dargestellt wird, wird bei üblichen Alkoholysereaktionsbedingungen durchgeführt. Als Katalysator kann man irgendeinen bekannten Katalysator, wie er üblicherweise bei Alkoholysereaktionen verwendet wird, einsetzen. Konkrete Beispiele solcher Katalysatoren sind Wasserstoffchlorid, Mineralsäuren wie konzentrierte Schwefelsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure und organische Säuren wie Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und Äthansulfonsäure. Die Umsetzung kann entweder in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kann man irgendwelche bekannten Lösungsmittel, wie sie üblicherweise bei Alkoholysereaktionen verwendet werden, einsetzen. Konkrete Beispiele solcher Lösungsmittel sind Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Monoglyme und Diäthylenglykol-dimethyläther (Diglyme), aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol, und aliphatische Kohlenwasserstoffe wie n-Pentan und n-Hexan. Die Anteile an Verbindungen, die durch die allgemeine Formel VI dargestellt werden, und an Alkohol, der durch die allgemeine Formel $R_5'OH$ dargestellt wird, können auf geeignete Weise innerhalb großer Bereiche ausgewählt werden. Im allgemeinen ist es jedoch wünschenswert, daß der letztere in einer Menge von dem 1- bis 5fachen, bevorzugt dem 1- bis 2fachen, bezogen auf die Mol der erstgenannten Verbindung, verwendet wird. Die Umsetzung wird bei Temperaturen von -50 bis 100°C, bevorzugt von -20 bis 50°C, während einer Zeit von 1 bis 48 Stunden, bevorzugt 1 bis 24 Stunden, durchgeführt.

609853/1054

Das Benzcycloamidderivat, das durch die allgemeine Formel I-a dargestellt wird, kann hergestellt werden, indem man einen halogenierten Fettsäureester der allgemeinen Formel III mit einem Hydroxybenzcycloamidderivat der allgemeinen Formel II umsetzt. Das Fettsäureesterderivat der allgemeinen Formel III, welches als Ausgangsmaterial verwendet wird, ist eine bekannte Verbindung.

Die Umsetzung des Hydroxybenzcycloamidderivats, das durch die allgemeine Formel II dargestellt wird, mit dem halogenierten Fettsäureesterderivat, das durch die allgemeine Formel III dargestellt wird, wird bei üblichen Dehydrohalogenierungsreaktionsbedingungen durchgeführt. Als Dehydrohalogenierungsmittel kann man verschiedene basische Verbindungen verwenden. Konkrete Beispiele davon sind anorganische Basen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Silbercarbonat, Alkalimetalle wie Natrium und Kalium, Alkoholate wie Natriummethylat und Natriumäthylat und organische Basen wie Triäthylamin, Pyridin und N,N-Dimethylanilin. Die Umsetzung kann entweder in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kann man irgendein Lösungsmittel verwenden, solange es an der Umsetzung nicht teilnimmt. Konkrete Beispiele solcher Lösungsmittel sind Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol und Äthylenglykol; Äther wie Dimethyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Monoglyme und Diglyme; Ketone wie Aceton und Methyläthylketon; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; Ester wie Methylacetat und Äthylacetat, und dipolare aprotische Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) und Hexamethylphosphoramid (HMPA). Die Umsetzung wird vorteilhafterweise in Anwesenheit eines Metalljodids wie Natriumjodid oder Kaliumjodid durchgeführt. Die Anteile an den Verbindungen, die durch die allgemeinen Formeln II und III dargestellt werden, können auf geeignete Weise ausgewählt werden. Üblicherweise ist es wün-

609853/1054

schenswert, daß die letztere Verbindung in einer Menge des 1- bis 5fachen, bevorzugt des 1- bis 2fachen, bezogen auf die Mol an der ersteren Verbindung, verwendet wird. Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders begrenzt, sie liegt im allgemeinen im Bereich von Zimmertemperatur bis 200°C, besonders von 50 bis 150°C, und die Reaktionszeit beträgt im allgemeinen 1 bis 30, bevorzugt 1 bis 15 Stunden.

Das Benzcycloamidderivat, das durch die allgemeine Formel VI dargestellt wird, kann ebenfalls erhalten werden, indem man ein Hydroxybenzcycloamidderivat der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V umsetzt, wobei man eine Verbindung, die durch die allgemeine Formel IV dargestellt wird, erhält, und dann kann man die so gebildete Verbindung mit einem Metallcyanid umsetzen, das durch die allgemeine Formel MCN dargestellt wird. Das Hydroxybenzcycloamidderivat, das durch die allgemeine Formel II dargestellt wird, ist eine bekannte Verbindung. Das Alkyldihalogenid, das durch die allgemeine Formel V dargestellt wird, welches ein weiteres Ausgangsmaterial ist, ist eine bekannte Verbindung.

Die oben erwähnte Umsetzung des Hydroxybenzcycloamids der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung, die durch die allgemeine Formel V dargestellt wird, erfolgt unter üblichen Dehydrohalogenierungsbedingungen. Als Dehydrohalogenierungsmittel kann man verschiedene basische Verbindungen einsetzen. Konkrete Beispiele davon sind anorganische Basen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Silbercarbonat; Alkalimetalle wie Natrium und Kalium; Alkcholate wie Natriummethylat und Natriumäthylat, und organische Basen wie Triäthylamin, Pyridin und N,N-Dimethylanilin. Die Reaktion kann entweder in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kann man irgendein Lösungsmittel verwenden, solange es an der Umsetzung nicht teilnimmt. Konkrete Beispiele von Lösungsmitteln sind

609853/1054

Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol und Äthylenglykol; Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Monoglyme und Diglyme; Ketone wie Aceton und Methyläthylketon; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; Ester wie Methylacetat und Äthylacetat; dipolare aprotische Lösungsmittel wie DMF, DMSO und HMPA und Wasser. Die Umsetzung wird vorteilhafterweise in Anwesenheit eines Metalljodids wie Natriumjodid oder Kaliumjodid durchgeführt. Die Anteile an Verbindungen, die durch die allgemeinen Formeln II und V dargestellt werden, können auf geeignete Weise ausgewählt werden. Üblicherweise ist es jedoch wünschenswert, daß die letztere Verbindung in einer Menge des 1- bis 5fachen, bevorzugt des 1- bis 2fachen, bezogen auf die Mol der ersteren, verwendet wird. Die Umsetzungstemperatur ist nicht besonders begrenzt; üblicherweise beträgt sie von Zimmertemperatur bis 200°C, bevorzugt von 50 bis 150°C, und die Reaktionszeit beträgt im allgemeinen 1 bis 30 Stunden, bevorzugt 1 bis 15 Stunden.

Dann wird die Verbindung, die durch die allgemeine Formel IV dargestellt wird, entweder in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels mit einem Metallcyanid, das durch die allgemeine Formel MCN dargestellt wird, wie beispielsweise mit Natriumcyanid, Kaliumcyanid, Silbercyanid oder Kupfer(I)-cyanid umgesetzt. Im allgemeinen ist es wünschenswert, daß die Umsetzung in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt wird. Als Lösungsmittel kann man irgendein Lösungsmittel verwenden, solange es an der Umsetzung nicht teilnimmt. Konkrete Beispiele solcher Lösungsmittel sind Wasser, Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol und Äthylenglykol; Ketone wie Aceton und Methyläthylketon; Äther wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Monoglyme und Diglyme; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; dipolare aprotische Lösungsmittel wie DMF, DMSO und HMPA; flüssiger Cyanwasserstoff und flüssiges Ammoniak. Die Umsetzung wird vorteilhafterweise in Anwesenheit eines Metalljodids wie Kaliumjodid oder Natriumjodid durchgeführt. Die Anteil an Verbindungen, die durch die all-

gemeinen Formeln IV und MCN dargestellt werden, können auf geeignete Weise ausgewählt werden. Im allgemeinen ist es wünschenswert, daß die letztere in einer Menge des 1- bis 5fachen, bevorzugt 1- bis 2fachen, bezogen auf die Mol der ersteren, verwendet wird. Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders begrenzt und liegt im allgemeinen im Bereich von Zimmertemperatur bis 250°C, bevorzugt von 50 bis 150°C. Die Reaktionszeit beträgt von 30 Minuten bis 30 Stunden, bevorzugt von 30 Minuten bis 15 Stunden.

Die Benzcycloamidderivate, die durch die allgemeine Formel VI dargestellt werden, können ebenfalls hergestellt werden, indem man ein Hydroxybenzcycloamidderivat der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII umsetzt.

Die Cyanoverbindung der allgemeinen Formel VII, die ebenfalls als Ausgangsmaterial verwendet wird, ist eine bekannte Verbindung. Die Umsetzung des Hydroxybenzcycloamids, das durch die allgemeine Formel II dargestellt wird, mit der Verbindung, die durch die allgemeine Formel VII dargestellt wird, erfolgt im wesentlichen unter bekannten Dehydrohalogenierungsreaktionsbedingungen. Als Dehydrohalogenierungsmittel kann man verschiedene basische Verbindungen verwenden. Konkrete Beispiele davon sind anorganische Basen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und Silbercarbonat; Alkalimetalle wie Natrium und Kalium; Alkoholate wie Natriummethylat und Natriumäthylat; und organische Basen wie Triäthylamin, Pyridin und N,N-Dimethylanilin. Die Umsetzung kann entweder in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kann man irgendein Lösungsmittel verwenden, solange es an der Umsetzung nicht teilnimmt. Konkrete Beispiele solcher Lösungsmittel sind Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol und Äthylenglykol; Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Monoglyme und Diglyme; Ketone wie Aceton und Methyläthylketon; aromatische

609853/1054

Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; Ester wie Methylacetat und Äthylacetat; dipolare aprotische Lösungsmittel wie DMF, DMSO und HMPA. Die Umsetzung wird vorteilhafterweise in Anwesenheit eines Metalljodids wie Natriumjodid oder Kaliumjodid durchgeführt. Die Anteile an Verbindungen, die durch die allgemeinen Formeln II und VII dargestellt werden, können auf geeignete Weise ausgewählt werden. Üblicherweise ist es wünschenswert, daß die letztere in einer Menge des 1- bis 5fachen, bevorzugt des 1- bis 2fachen, bezogen auf die Mol der ersteren, verwendet wird. Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders begrenzt und liegt im allgemeinen im Bereich von Zimmertemperatur bis 200°C, bevorzugt von 50 bis 150°C, und die Reaktionszeit beträgt im allgemeinen 1 bis 30 Stunden, bevorzugt 1 bis 15 Stunden.

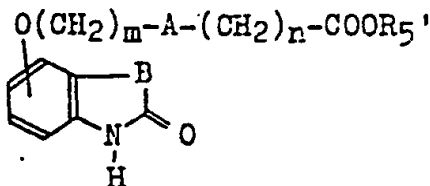
Die Verbindungen, die durch die allgemeine Formel VI dargestellt werden, können alternativ durch Umsetzung eines Hydroxybenzocycloamidderivats der allgemeinen Formel II mit Acrylnitril hergestellt werden. Diese Umsetzung wird üblicherweise in einem Lösungsmittel in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt. Beispiele von Katalysatoren sind Natriummethylat, Natriumäthylat, Triton B, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Kaliumcarbonat. Beispiele von Lösungsmitteln sind Benzol, Dioxan, Pyridin und Acrylnitril. Von diesen Lösungsmitteln ist Acrylnitril am meisten bevorzugt. Bei der zuvor erwähnten Umsetzung wird das Acrylnitril in einer Menge des 1- bis mehrfachen, bezogen auf die Mol an Hydroxybenzocycloamidderivat, verwendet. Die Umsetzung verläuft gleichmäßig bei Zimmertemperatur bis 150°C, aber bevorzugt wird sie bei 50 bis 100°C durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Benzocycloamidderivate, die durch die allgemeine Formel I-a dargestellt werden und die erfindungsgemäß hergestellt werden, können gegebenenfalls durch Hydrolyse in die entsprechende freie Carbonsäure der allgemeinen Formel I-b überführt werden.

609853/1054

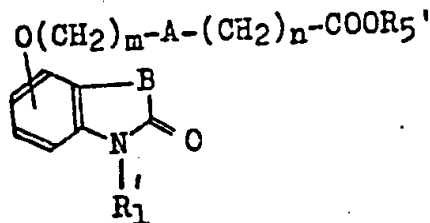
Die oben erwähnte Hydrolyse-reaktion wird üblicherweise nach bekannten Verfahren in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt. Als Katalysator kann man einen bekannten Katalysator, wie er üblicherweise bei Hydrolyse-reaktionen eingesetzt wird, verwenden. Konkrete Beispiele solcher Katalysatoren sind basische Verbindungen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Bariumhydroxid; Mineralsäuren wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure und Salpetersäure; und organische Säuren wie Essigsäure und aromatische Sulfonsäuren. Im allgemeinen erfolgt die Umsetzung in einem Lösungsmittel. Als Lösungsmittel kann man irgendwelche bekannten Lösungsmittel, wie sie üblicherweise bei Hydrolyse-reaktionen eingesetzt werden, verwenden. Konkrete Beispiele solcher Lösungsmittel sind Wasser, Methanol, Äthanol, Isopropanol, Aceton, Methyläthylketon, Dioxan, Äthylenglykol und Essigsäure. Die Reaktionstemperatur der Umsetzung ist nicht besonders begrenzt, aber sie liegt wünschenswerterweise im Bereich von Zimmertemperatur bis 200°C.

Das Benzcycloamidderivat der allgemeinen Formel



(I-d)

worin A, B, $R_{5'}$, m und n die oben gegebenen Bedeutungen besitzen, das erfindungsgemäß hergestellt wurde, kann gegebenenfalls in ein Benzcycloamidderivat der allgemeinen Formel



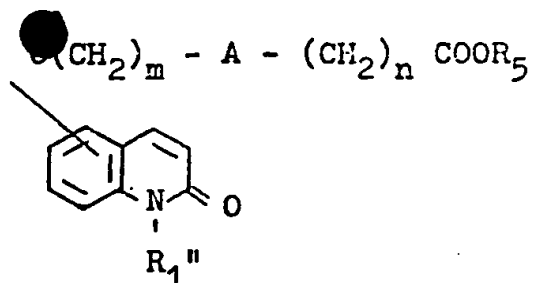
(I-e)

609853/1054

überführt werden, worin A, B, R_5' , m und n die oben gegebenen Bedeutungen besitzen und R_1' eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl- oder Aralkylgruppe bedeutet, indem man das Benzcycloamid-derivat der allgemeinen Formel I-d mit einer Halogenidverbindung der allgemeinen Formel $R_1'X$ umsetzt, worin R_1' und X die oben gegebenen Bedeutungen besitzen. Man kann so Benzcycloamidderivate, die durch die allgemeine Formel I-d dargestellt werden, in ein Alkalimetallsalz in der 1-Stellung des Stickstoffs überführen und dann mit der Halogenidverbindung der allgemeinen Formel $R_1'X$ kondensieren, wobei das Benzcycloamidderivat der allgemeinen Formel I-e erhalten wird. Bei der Durchführung der oben erwähnten Umsetzung wird das Alkalimetallsalz der Formel I-d durch Kondensation der Verbindung I-d bei 0 bis 200°C, bevorzugt bei Zimmertemperatur bis 50°C, mit einer Alkalimetallverbindungen wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Natriumazid, metallischem Natrium oder metallischem Kalium in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem benzolartigen Lösungsmittel (Benzol, Toluol oder Xylol), n-Hexan, Cyclohexan, einem ätherartigen Lösungsmittel (Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan oder Dioxan) oder einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel (DMF, HMPA oder DMSO), vorzugsweise in DMF, DMSO oder HMPA, hergestellt. Die Kondensationsreaktion des so hergestellten Alkalimetallsalzes der Verbindung I-d mit der Verbindung der Formel $R_1'X$ verläuft erfolgreich, wenn die beiden bei Zimmertemperatur in beispielsweise DMF als Lösungsmittel umgesetzt werden. Die Menge an Alkalimetallverbindung beträgt das 1- bis 5fache, bevorzugt das 1- bis 3fache, bezogen auf die Mol der Verbindung I-d, wohingegen die Menge an Halogenidverbindung das 1- bis 5fache, bevorzugt das 1- bis 2fache, bezogen auf die Mol der Verbindung der Formel I-d, beträgt.

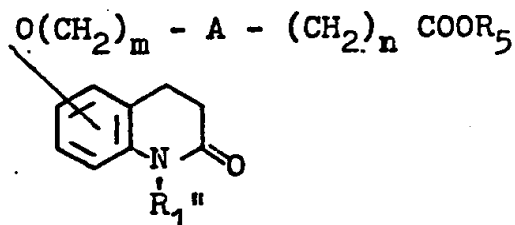
Ein Benzcycloamidderivat der allgemeinen Formel

609853/1054



(I-f)

worin A, R_5 , m und n die oben gegebenen Bedeutungen besitzen und R_1'' ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkylgruppe wie eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe oder eine Aralkylgruppe wie eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe bedeutet, das erfindungsgemäß hergestellt werden kann, kann gegebenenfalls durch Reduktion in ein entsprechendes 3,4-Dihydrobenzocycloamidderivat der allgemeinen Formel



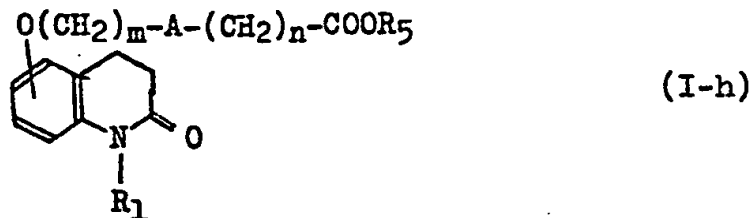
(I-g)

überführt werden, worin A, R_1'' , R_5 , m und n die oben gegebenen Bedeutungen besitzen. Die Reduktion der Verbindung, die durch die allgemeine Formel I-f dargestellt wird, wird üblicherweise durch Hydrierung dieser Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit eines üblichen Katalysators durchgeführt. Der in diesem Fall verwendete Katalysator ist beispielsweise ein Platinkatalysator wie Platindraht, Platinstab, Platinschwamm, Platinschwarz, Platinoxid oder kolloidales Platin; ein Palladiumkatalysator wie Palladiumschwarz, Palladiumschwamm, Palladiumoxid, Palladium-bariumsulfat, Palladium-bariumcarbonat, Palladiumkohle, Palladium-silikagel oder kolloidales Palladium; ein Metallkatalysator der Platingruppe wie Asbest mit Rhodium, Iridium, kolloidales Rhodium, Ruthenium oder kolloidales Iridium; ein Nickelkatalysator wie reduziertes Nickel, Nickeloxid, Raneynickel, Urushibaranickel, ein Nickelkatalysator, der durch thermische Zersetzung von Nickelformiat oder Nickelborid gebildet wird; ein

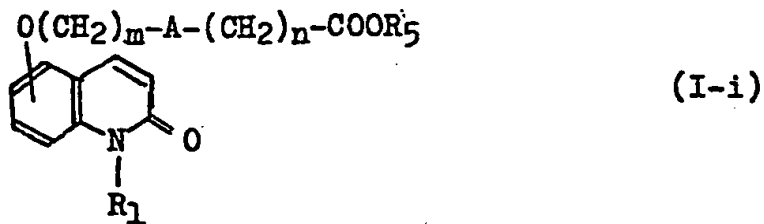
603853/1054

Kobaltkatalysator wie reduziertes Kobalt, Raneykobalt, oder Urushibarakobalt; ein Eisenkatalysator wie reduziertes Eisen oder Raneyeisen; ein Kupferkatalysator wie reduziertes Kupfer, Raneykupfer oder Ullmannkupfer oder ein anderer Metallkatalysator wie Zink. Das bei der Umsetzung verwendete Lösungsmittel kann beispielsweise sein: ein niedriger Alkohol wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol; Wasser; Essigsäure; ein Essigsäureester wie Methylacetat oder Äthylacetat; Äthylenglykol; ein Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan; ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie Toluol, Benzol oder Xylol; ein Cycloalkan wie Cyclopentan oder Cyclohexan, oder ein n-Alkan wie n-Hexan oder n-Pentan. Die Umsetzung verläuft gut bei atmosphärischem Wasserstoffdruck oder bei einem Unterdruck, bevorzugt 1 bis 20 atm, und bei Zimmertemperatur bis unter dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt bei Zimmertemperatur bis 100°C.

Das 3,4-Dihydrobenzocycloamidderivat der allgemeinen Formel



worin A, R₁, R₅, m und n die oben gegebenen Bedeutungen besitzen, das erfindungsgemäß erhalten wurde, kann gegebenenfalls durch Dehydrierung in ein Benzocycloamidderivat der allgemeinen Formel



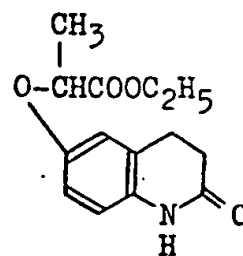
überführt werden, worin A, R₁, R₅, m und n die oben gegebenen Definitionen besitzen. Die Dehydrierung der Verbindung I-h wird unter Verwendung eines Oxydationsmittels in Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels durchgeführt. Bei der obigen Oxydation wird ein Benzochinon wie DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-benzochinon) oder Chloranil (2,3,5,6-Tetrachlor-benzochinon), ein Hydrierungskatalysator wie Selendioxid, Palladium-auf-Kohle, Palladiumruß, Platinoxid oder Raney-nickel oder ein Bromierungsmittel wie NBS (N-Bromsuccinimid) oder Brom verwendet. Das bei der obigen Umsetzung verwendete Lösungsmittel kann ein Äther wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Methoxyäthanol oder Dimethoxyäthan, ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol oder Cumol, ein halogenierter Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, ein Alkohol wie Butanol, Amylalkohol oder Hexanol oder ein dipolares aprotisches Lösungsmittel wie DMF, DMSO oder HMPA sein. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von Zimmertemperatur bis 300°C, bevorzugt 50 bis 200°C, und die Reaktionszeit liegt im Bereich von 1 bis 48 Stunden, bevorzugt von 1 bis 20 Stunden. Der Anteil an Oxydationsmittel, der verwendet wird, beträgt das 1- bis 5fache, bevorzugt das 1- bis 2fache, bezogen auf die Mol an Verbindung I-i, bei einem Benzochinon oder einem Bromierungsmittel, und bei einem Hydrierungskatalysator wird üblicherweise eine katalytische Menge verwendet.

Die Benzcycloamidderivate, die durch die zuvor angegebenen allgemeinen Formeln I dargestellt werden, sind neue Verbindungen mit ausgezeichneten Wirkungen bei der Inhibierung der Blutplättchenaggregation und sind somit nützliche Mittel, um Thrombose zu verhindern. Die Blutplättchenaggregations-Inhibierungswirkung und die Toxizität (LD₅₀, mg/kg) von typischen erfindungsgemäßen, oben erwähnten neuen Benzcycloamidderivaten werden im folgenden angegeben.

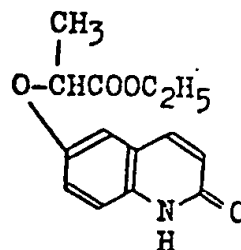
609853/1054

Verbindungen, die geprüft wurden:

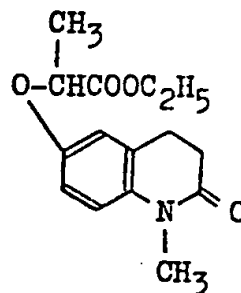
A



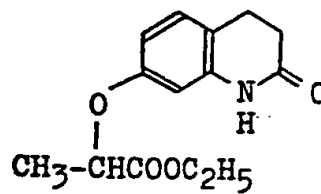
B



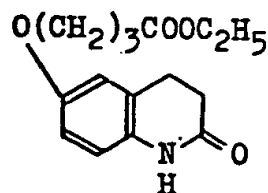
C



D

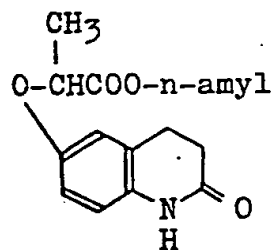


E

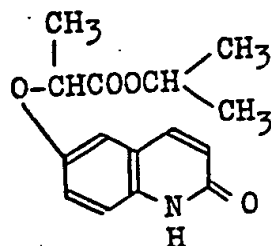


609853/1054

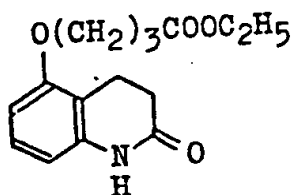
F



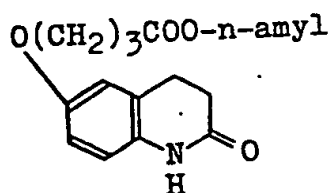
G



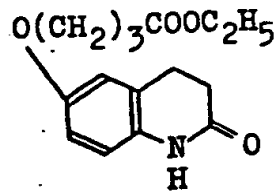
H



I

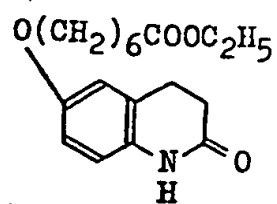


J

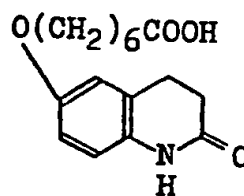


609853/1054

K



L



M

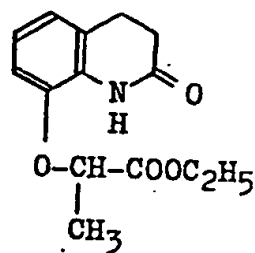


Tabelle I

Inhibitionswirkung von Benzycloamidderivaten auf die collagen-induzierte Aggregation von Kaninchenblutplättchen

Verbindung	Konzentration der Testverbindungslösung				
	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M
A	0 %	-	2 %	20 %	71 %
B	0	-	-6	12	67
C	9	-	0	-	36
D	3	-	8	-	2
E	-	-	8	38	92
F	-	-	0	8	88
G	-	-	3	25	55
H	-	-	5	8	90
I	-	-	6	22	48
J	-	-	18	86	100
K	-	-	6	13	31
L	-	-	2	14	15
M	7	-	2	-	5

609853/1054

Tabelle II
Inhibitionswirkung von Benzycycloamidderivaten auf die ADP-induzierte Aggregation von
Kaninchenblutplättchen

Verbindung	Konzentration der Testverbindungslösung				
	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M
A	- %	- %	5 %	25 %	57 %
B	14	-	-6	54	86
C	9	-	0	-	36
D	14	-	14	-	-18
E	-	8	10	97	100
F	-	-	20	79	100
G	-	-	7	38	74
H	-	-	2	18	65
I	-	8	0	58	82
J	-	-4	25	90	100
K	-	7	10	15	37
L	-	-10	7	8	13
M	11	-	11	-	3

Tabelle IIIToxizität von Benzcycloamidderivaten bei der Maus

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)	
	männliche Maus	weibliche Maus
E	> 1000	> 1000
K	750 bis 1000	500 bis 1000

609853/1054

Die Inhibitoraktivität für die Aggregation wurde bestimmt, wobei man ein AG-II-Typ Aggregometer (hergestellt von Bryston Manufacturing Co.) verwendete. Aus den Kaninchen wurde eine Blutprobe als Mischung aus Natriumcitrat und Gesamtblut in einem Verhältnis von 1:9, ausgedrückt durch das Volumen, entnommen und 10 Minuten bei 1000 U/min zentrifugiert, wobei man ein blutplättchenreiches Plasma erhält (PRP). Das entstehende PRP wird abgetrennt und die verbleibende Blutprobe wird weiter bei 3000 U/min während 15 Minuten zentrifugiert, wobei man ein blutplättchenarmes Plasma (PPP) erhält.

Die Anzahl der Plättchen in dem PRP wird entsprechend dem Brecher-Clonkite-Verfahren gezählt, und das PRP wird mit PPP verdünnt, um eine PRP-Probe herzustellen, die Plättchen in einer Menge von $300\,000/\text{mm}^2$ für einen adenosin-diphosphat(ADP)-induzierten Aggregationsversuch enthält, und um eine PRP-Probe herzustellen, die Plättchen in einer Menge von $450\,000/\text{mm}^2$ für den collagen-induzierten Aggregationsversuch enthält.

0,01 ml einer Lösung der Testverbindung mit vorbestimmter Konzentration (wie es in den folgenden Tabellen angegeben wird) wird dann zu 0,6 ml der PRP-Probe, wie oben erhalten, gegeben und die Mischung wird bei einer Temperatur von 37°C 1 Minute inkubiert. Es werden dann 0,07 ml einer ADP- oder Collagenlösung zu der Mischung zugefügt. Dann wird die Durchlässigkeit der Mischung bestimmt und die Änderungen in der Durchlässigkeit der Mischung werden unter Verwendung eines Aggregometers mit einer Rührerdrehzahlgeschwindigkeit von 1100 U/min bestimmt. Bei diesem Versuch wird Auren Beronal-Puffer (pH 7,35) für die Herstellung der Lösungen von ADP, Collagen und der Testverbindungen verwendet. ADP wird auf eine Konzentration von $7,5 \times 10^{-5}$ M eingestellt, und die Collagenlösung wird hergestellt, indem man 100 mg Collagen mit 5 ml des obigen Puffers verreibt und die erhaltene überstehende Lösung wird als Collagen-induziermittel verwendet. Adenosin und Acetylsalicylsäure werden als Vergleichsproben für den ADP-induzierten Aggregationstest und den collagen-induzierten

609853/1054

Aggregationstest verwendet. Die Aggregations-Inhibierungsaktivität wird als Prozent Inhibierung (%), bezogen auf das Aggregationsverhältnis der Vergleichsproben, angegeben. Das Aggregationsverhältnis kann aus der folgenden Gleichung bestimmt werden:

$$\text{Aggregationsverhältnis} = \frac{c - a}{b - a} \times 100$$

worin

- a die optische Dichte von PRP bedeutet,
- b die optische Dichte von PRP, das mindestens eine Testverbindung und ein Aggregations-Induziermittel enthält, bedeutet und
- c die optische Dichte von PPF bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Benzcycloamidderivate können entweder so, wie sie sind, oder als Dosiseinheitsformen zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen Tieren, Säugetieren und Menschen verabreicht werden. Geeignete Verabreichungseinheitsformen umfassen orale Verabreichungsformen wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Körnchen und Lösungen für die orale Verabreichung; sublinguale und bukkale Verabreichungsformen und parenterale Verabreichungsformen, die für subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung geeignet sind. Um die gewünschte Wirkung zu erreichen, variiert die Dosis an aktivem Bestandteil, die verabreicht wird, innerhalb eines großen Bereichs von ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 100 mg/kg Körpergewicht/Tag. Jede Dosiseinheit kann von ungefähr 1 mg bis 500 mg an aktivem Bestandteil zusammen mit einem pharmazeutischen Träger enthalten. Solche geeignete Dosis kann 1- bis 4mal täglich verabreicht werden.

Bei der Herstellung von festen Zubereitungen wie Tabletten wird der aktive Hauptbestandteil mit einem pharmazeutischen Träger wie Gelatine, Stärke, Lactose, Magnesiumstearat, Talk, Gummiarabikum oder ähnlichen Verbindungen vermischt. Die Tablettenpräparationen können mit Saccharose oder anderen g -

609853/1054

eigneten Materialien überzogen oder behandelt werden, um eine verzögerte Aktivität zu erreichen, so daß kontinuierlich eine vorbestimmte Menge an Arzneimittel abgegeben wird. Eine kapselförmige Zubereitung wird erhalten, indem man den aktiven Bestandteil mit einem inerten pharmazeutischen Füllstoff oder Verdünnungsmittel mischt und die entstehende Mischung in starre Gelatinekapseln oder weiche Kapseln einfüllt. Eine Sirup- oder Elixierzubereitung kann den aktiven Bestandteil zusammen mit Saccharose oder ähnlichen Süßstoffen, Methyl- und Propyl-paraben als antiseptische Mittel und geeigneten Farbstoffen und Geschmacksstoffen enthalten.

Eine parenterale Flüssigkeit wird hergestellt, indem man den aktiven Bestandteil in einem sterilisierten, flüssigen Trägermaterial löst. Bevorzugt wird als Trägermaterial Wasser oder eine Salzlösung verwendet. Ein Mittel, das parenteral verabreicht werden kann und die gewünschte Durchsichtigkeit und Stabilität besitzt, wird hergestellt, indem man ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 3 g aktiven Bestandteil in einer nichtflüchtigen, flüssigen Polyäthylenglykalmischung mit einem Molekulargewicht von 200 bis 1500 löst, die sowohl in Wasser als auch in organischen Flüssigkeiten löslich ist. Zu der entstehenden Lösung wird vorteilhafterweise ein Schmiermittel wie beispielsweise Natriumcarboxy-methylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylalkohol zugegeben. Die Lösung kann weiterhin Bactericide und Fungicide wie z.B. Parabene, Benzylalkohol, Phenol oder Thimerosal enthalten. Gewünschtenfalls kann ein isotonisches Mittel wie Zucker oder Natriumchlorid, ein Lokalanaesthetikum, ein Stabilisator oder ein Puffermittel zugefügt werden. Um die Stabilität zu verbessern, können die parenteralen Zubereitungen durch Gefriertrocknungsverfahren von Wasser befreit werden, Verfahren, die auf dem Gebiet üblich sind. Das Pulver, das durch Gefriertrocknen gebildet wird, kann unmittelbar vor der Verwendung rekonstituiert werden.

609853/1054

v-

Herstellung von Tabletten

1000 Tabletten für die orale Verwendung, die je 5 mg 6-(1-Äthoxycarboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyril enthalten, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

(a) 6-(1-Äthoxycarboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyril	5 g
(b) Lactose, J.P.	50 g
(c) Maisstärke, J.P.	25 g
(d) kristalline Cellulose, J.P.	25 g
(e) Methylcellulose, J.P.	1,5 g
(f) Magnesiumstearat, J.P.	1 g

Die oben erwähnten Bestandteile, nämlich 6-(1-Äthoxycarboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyril, Lactose, Maisstärke und kristalline Cellulose werden gut miteinander vermischt. Die entstehende Mischung wird durch Zugabe einer 5%igen wäßrigen Lösung aus Methylcellulose granuliert. Die Körnchen werden durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,074 mm (200 mesh) gegeben und dann sorgfältig getrocknet. Die getrockneten Körnchen werden durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,074 mm (200 mesh) gegeben und dann mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten gepreßt.

Herstellung von Kapseln

1000 zweistückige, starre Gelatine kapseln für die orale Verwendung, die je 10 mg 6-(1-Äthoxycarboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyril enthalten, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

(a) 6-(1-Äthoxycarboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyril	10 g
(b) Lactose, J.P.	80 g
(c) Stärke, J.P.	30 g
(d) Talk, J.P.	5 g
(e) Magnesiumstearat, J.P.	1 g

609853/1054

Die oben erwähnten Komponenten werden fein vermahlen und die entstehenden Teilchen werden gut miteinander vermischt, um eine homogene Mischung herzustellen. Anschließend wird die Mischung in starre Gelatine kapseln der passenden Größe gegeben, wobei man Kapseln für die orale Verabreichung erhält.

Herstellung von Injektionslösungen

Eine sterile, wässrige Lösung, die für die parenterale Verabreichung geeignet ist, wird aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

(a) 6-(1-Äthoxycarboxy)-propoxy-3,4-dihydro-carbostyryl	1,0 g
(b) Polyäthylenglykol 4000, J.P.	0,3 g
(c) Natriumchlorid	0,9 g
(d) Polyoxyäthylenderivat von Sorbitan-monooleat, J.P.	0,4 g
(e) Natrium-meta-bisulfit	0,1 g
(f) Methyl-paraben, J.P.	0,18 g
(g) Propyl-paraben, J.P.	0,02 g
(h) destilliertes Wasser für Injektionslösungen bis zu	100 ml

Eine Mischung, die die oben erwähnten Parabene, Natrium-meta-bisulfit und Natriumchlorid, enthält, wird in dem ungefähr 0,5fachen des Volumens davon an destilliertem Wasser für die Injektion unter Rühren bei 80°C gelöst. Die entstehende Lösung wird auf unter 40°C abgekühlt und die oben erwähnten aktiven Bestandteile und anschließend das Polyäthylenglykol 4000 und das Polyoxyäthylenderivat von Sorbitan-monooleat werden in der Lösung gelöst. Anschließend wird auf das Endvolumen durch Zugabe von destilliertem Wasser für die Injektion eingestellt und dann wird durch sterile Filtration durch ein geeignetes Filterpapier sterilisiert. 1 ml der hergestellten Lösung enthält 10 mg 6-(1-Äthoxycarboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl als aktiven Bestandteil.

609853/1054

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

1,64 g 5-(2'-Cyanoäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl werden zu 50 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gegeben und die entstehende Mischung wird 5 Stunden am Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsflüssigkeit wird abgekühlt, es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert, man erhält 1,5 g 5-(2'-Carboxyäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 221 bis 224°C.

Beispiel 2

1 g 6-(2'-Cyanoäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl werden zu 30 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gegeben und die entstehende Mischung wird 4 Stunden am Rückfluß erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsflüssigkeit abgekühlt, wobei sich Kristalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration gewonnen und dann aus Wasser umkristallisiert, man erhält 0,2 g 6-(2'-Carboxyäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form nadelartiger, farbloser Kristalle, Fp. 188 bis 190,5°C.

Beispiel 3

0,4 g 7-(2'-Cyanoäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl werden zu 25 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gegeben und die entstehende Mischung wird 4 Stunden am Rückfluß erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsflüssigkeit zur Trockene bei vermindertem Druck eingedampft, und das Konzentrat wird aus Wasser umkristallisiert, man erhält 0,2 g 7-(2'-Carboxyäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, schuppenartiger Kristalle, Fp. 161 bis 164,5°C.

B e i s p i e l 4

1 g 8-(2'-Cyanoäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl wird zu 25 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gegeben und die entstehende Mischung wird 5 Stunden am Rückfluß erwärmt und anschließend wird die Reaktionsflüssigkeit abgekühlt; es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und dann aus Wasser umkristallisiert; man erhält 0,7 g 8-(2'-Carboxyäthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 247 bis 248,5°C.




B e i s p i e l 5

18 g N-Äthyl-5-(3'-cyano)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden zu 250 ml einer 2n wäßrigen Natriumhydroxidlösung gegeben und die entstehende Mischung wird 17 Stunden unter Rühren am Rückfluß erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsflüssigkeit abgekühlt und durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert, um Kristalle abzuscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Äthylacetat umkristallisiert; man erhält 14 g N-Äthyl-5-(3'-carboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 96 bis 98°C.

B e i s p i e l 6

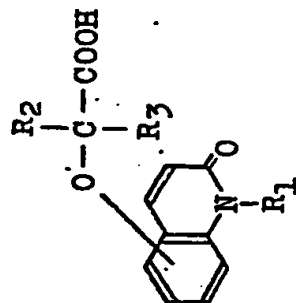
18 g 6-(3'-Cyano)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden zu 300 ml einer 2n wäßrigen Kaliumhydroxidlösung gegeben und die entstehende Mischung wird unter Rühren 18 Stunden am Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsflüssigkeit wird abgekühlt und dann durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert, um Kristall abzuscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert; man erhält 17,5 g 6-(3'-Carboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form eines farblosen, amorphen Feststoffs, Fp. 218 bis 220°C.


Tabelle IV (Fortsetzung)

					farblose, nadelartige Kristalle		
15	7	H	CH ₃	CH ₃		205	- 206,5
16	8	H	H	H	"	227,5	- 229
17	8	H	CH ₃	CH ₃	"	184	- 186
18	8	H	CH ₃	CH ₃	"	232,5	- 236,5
19	5	H	C ₂ H ₅	H	"	247	- 248
20	5	CH ₃	CH ₃	H	"	148	- 149
21	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	"	144	- 145
22	5		CH ₃	H	"	157	- 160
23	6	H	C ₂ H ₅	H	"	197	- 198
24	6		CH ₃	H	"	148	- 149
25	7	H	C ₂ H ₅	H	"	194	- 197
26	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	"	78	- 79
27	8		C ₂ H ₅	H	"	148	- 150
28	8	H	C ₂ H ₅	H	"	175	- 180

609853/1054

Tabelle V



Beispiel Nr.	Stellung des Substituent.	R ₁	R ₂	R ₃	Eigenschaften	
					Kristallform	F.p. °C
29	5	H	CH ₃	H	farblose, flocken- artige Kristalle	280 - 281
30	5	H	C ₂ H ₅	H	farblose, nadelar- tige Kristalle	282 - 284
31	5	CH ₃	CH ₃	H	"	225 - 227
32	6	H	CH ₃	H	"	276 - 279
33	6	CH ₂ - 	CH ₃	H	"	186 - 187
34	7	H	CH ₃	CH ₃	"	216 - 218
35	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	"	137, - 139
36	8	H	H	H	"	278 - 281
37	8	H	CH ₃	CH ₃	"	217 - 218

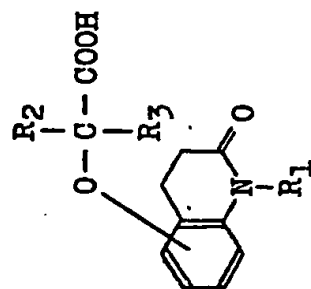
500853/1054

Beispiele 7 bis 37

Entsprechend Beispiel 6 werden die in den folgenden Tabellen IV und V aufgeführten Verbindungen hergestellt.

609853/1054

Tabelle IV



Beispiel Nr.	Stellung des Substituent	R ₁	R ₂	R ₃	Eigenschaften	
					Kristallform	F.p. °C
7	5	H	H	H	farblose, nadel- artige Kristalle	278 - 280
8	5	H	CH ₃	H	"	246 - 248,5
9	5	CH ₃	H	H	"	196 - 198,5
10	5	H	CH ₃	CH ₃	"	191 - 192,5
11	6	H	H	H	"	241,5 - 244
12	6	H	CH ₃	H	"	207 - 210,5
13	6	H	CH ₃	CH ₃	"	172 - 175,5
14	7	H	H	H	"	262 - 264

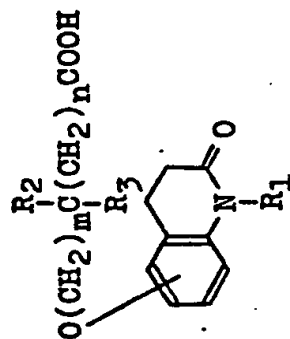
609853/1054

Zu 15 g 5-(6'-Cyano)-hexyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl fügt man 150 ml Wasser, 150 ml Dioxan und 25 g Natriumhydroxid und die entstehende Mischung wird 20 Stunden unter Rühren am Rückfluß erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsflüssigkeit abgekühlt, durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert, um Kristalle abzuscheiden. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert; man erhält 13 g 5-(6'-Carboxy)-hexyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 138 bis 142°C.

B e i s p i e l e 39 bis 60

Entsprechend Beispiel 5 werden die in den folgenden Tabellen VI und VII dargestellten Verbindungen hergestellt.

Tabelle VI

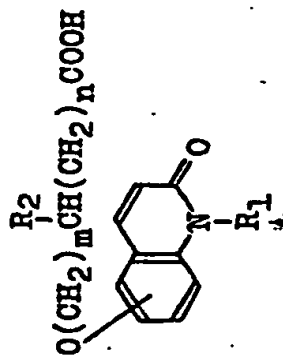


Beispiel Nr.:	Stellung d. Substituen- ten	R_1	$\begin{matrix} R_2 \\ \\ (CH_2)_mC(CH_2)_n \\ \\ R_3 \end{matrix}$	Eigenschaften	
				Kristallform	M.p. ($^{\circ}C$)
39	5	H	$(CH_2)_3$	farbloser, amorpher Feststoff	212 - 215
40	5	H	$(CH_2)_4$	"	175 - 177
41	5	H	$(CH_2)_{10}$	farblose, nadelar- tige Kristalle	132 - 133
42	5	H	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_2CHCH_2 \end{matrix}$	"	195 - 198
43	5	$CH_2C_6H_5$	$(CH_2)_2$	farbloser, amorpher Feststoff	185 - 188
44	5	$CH_2CH=CH_2$	$(CH_2)_3$	farblose, nadelar- tige Kristalle	108 - 110

Tabelle VI (Fortsetzung)

45	6	H	$(\text{CH}_2)_4$	farblose, nadelartige Kristalle	185 - 187
46	6	H	$(\text{CH}_2)_6$	farbloser, amorpher Feststoff	179 - 181
47	6	H	$(\text{CH}_2)_{10}$	farblose, nadelartige Kristalle	140 - 143
48	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	farbloser, amorpher Feststoff	173 - 174
49	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \end{array}$	farblose, nadelartige Kristalle	201 - 203
50	6	CH_3	$(\text{CH}_2)_3$	"	156 - 159
51	6	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_6$	"	95 - 97
52	7	H	$(\text{CH}_2)_3$	"	207 - 209
53	7	H	$(\text{CH}_2)_5$	"	181 - 183
54	8	H	$(\text{CH}_2)_6$	"	192 - 195





609853/1054

Tabelle VII

Beispiel Nr.	Stellung d. Substituen- ten	R ₁	R ₂ (CH ₂) _m CH(CH ₂) _n	Eigenschaften	
				Kristallform	F.p. (°C)
55	5	H	(CH ₂) ₃	farblose, nadelar- tige Kristalle	241 - 243
56	5	H	(CH ₂) ₄	"	196 - 197
57	5	H	(CH ₂) ₆	"	163 - 165
58	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	"	125 - 126
59	6	H	(CH ₂) ₃	"	257 - 258
60	6	H	(CH ₂) ₆	"	201 - 203

609853/1054

Tabelle VIII (Fortsetzung)

70	5	H	CH ₃	H	iso-C ₃ H ₇	farblose, nadelartige Kristalle	134 - 135
71	5	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	"	103 - 104
72	5	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	"	102 - 103
73	5	H	CH ₃	H	1-C ₅ H ₁₁	"	107 - 108
74	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	"	132 - 134
75	5	H	CH ₃	H		"	116 - 117
76	5	H	C ₂ H ₅	H	1-C ₃ H ₇	"	120 - 121
77	5	H	C ₂ H ₅	H	n-Butyl	"	77 - 78
78	5	H	C ₂ H ₅	H	1-C ₅ H ₁₁	"	92 - 93
79	5	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 	"	109 - 110
80	5	H	C ₂ H ₅	H		"	123 - 124

609853/1054

B e i s p i e l 61

2,5 g 5-(1'-Carboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden zu 50 ml Äthanol, gesättigt mit Chlorwasserstoff, gegeben und die entstehende Mischung wird 10 Stunden am Rückfluß erwärmt. Nach der Umsetzung wird das Äthanol bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird in Chloroform gelöst. Die entstehende Lösung wird in 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen. Anschließend wird die Chloroformschicht mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wird das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird mit Petroläther kristallisiert und dann aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert; man erhält 2,1 g 5-(1'-Äthoxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 108 bis 109°C.

B e i s p i e l 62

2,3 g 6-(1'-Carboxy)-äthoxy-carbostyryl und 1,5 g Cyclohexanol werden zu 50 ml Benzol gegeben und die entstehende Mischung wird 15 Stunden unter Verwendung einer Dean-Stark-Vorrichtung am Rückfluß erwärmt (wobei man das gebildete Wasser aus dem System entfernt). Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der Rückstand wird in Chloroform gelöst. Die entstehende Lösung wird mit 5%iger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und die Chloroformschicht wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Chloroform durch Destillation entfernt, und der Rückstand wird mit Petroläther kristallisiert und dann aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert, wobei man 2,2 g 6-(1'-Cyclohexyloxycarbonyl)-äthoxy-carbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhält, Fp. 162 bis 163°C.

609853/1054




Beispiel 63

2,5 g 7-(1'-Carboxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl wird nach und nach zu einer Lösung aus 2 g Thionylchlorid in 20 ml n-Amylalkohol unter Rühren und Außenkühlung mit Eis gegeben und die entstehende Mischung wird bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsflüssigkeit in 200 ml Äthylacetat gegossen, mit Äthylacetatlösung, 5%iger wässriger Natriumhydroxidlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Äthylacetat durch Destillation entfernt und der Rückstand wird mit Petroläther kristallisiert und dann aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert; man erhält 2,2 g 7-(1'-n-Amyloxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 78 bis 80°C.

Beispiele 64 bis 129




Entsprechend Beispiel 61 werden die in den folgenden Tabellen VIII und IX angegebenen Verbindungen hergestellt.

Tabelle VIII (Fortsetzung)

81	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	44 - 45
82	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	75 - 78
83	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(kp _{0.5} 157 - 158)
84	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	(kp _{0.6} 160 - 162)
85	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	"	(kp _{0.6} 211 - 213)
86	6	H	H	H	CH ₃	farblose, nadelartige Kristalle	155 - 156
87	6	H	H	H	n-C ₄ H ₉	"	118 - 119
88	6	H	H	H	1-C ₅ H ₁₁	"	77 - 78
89	6	H	H	H	CH ₂ - 	"	151 - 152
90	6	H	CH ₃	H	CH ₃	"	139 - 140
91	6	H	CH ₃	H	1-C ₃ H ₇	"	125 - 126

609853/1054

Tabelle VIII (Fortsetzung)

92	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	farblose, nadelartige Kristalle	102 - 103
93	6	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	"	88 - 89
94	6	H	CH ₃	H	CH ₃ -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	farblose, plättchenartige Kristalle	95 - 96
95	6	H	CH ₃	H		farblose, nadelartige Kristalle	121 - 122
96	6	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	farblose, plättchenartige Kristalle	152 - 153
97	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	86 - 87
98	6	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	farblose, nadelartige Kristalle	100 - 101
99	6	H	C ₂ H ₅	H	1-C ₃ H ₇	"	112 - 113
100	6	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0.65} 170 - 172)
101	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	(Kp _{0.6} 160 - 162)
102	6	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	(Kp _{0.8} 185 - 188)

609853/1054

Tabelle VIII (Fortsetzung)




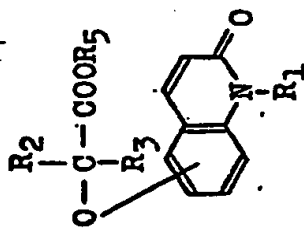
103	7	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	85 - 86
104	7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	"	98 - 99
105	7	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farblose, plättchenartige Kristalle	83 - 85
106	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp ₂ 188 - 190)
107	8	H	CH ₃	H	CH ₃	farblose, plättchenartige Kristalle	103 - 104
108	8	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	71 - 72
109	8	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 	"	99 - 101

Tabelle IX



Beispiel Nr.	Stellung des Substituenten	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Eigenschaften	
						Kristallform	Fp. (Kp.) °C
110	5	H	H	H	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	256 - 258
111	5	H	CH ₃	H	CH ₃	"	196 - 198
112	5	H	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	"	153 - 154
113	5	H	CH ₃	H	1-C ₃ H ₇	"	182 - 183
114	5	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	"	151 - 152
115	5	H	CH ₃	H		"	176 - 177

309853/1054

B e i s p i e l 130

4,0 g 5-(4'-Carboxy)-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 40 mg p-Toluolsulfonsäure werden zu 40 ml n-Propanol gegeben und die entstehende Mischung wird 10,5 Stunden am Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen gibt man zu der Reaktionsflüssigkeit 50 ml Chloroform und 50 ml einer 5%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung und schüttelt. Anschließend wird die organische Schicht abgetrennt, mit 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend durch Destillation entfernt und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert; man erhält 4,0 g 5-(4'-Propoxy-carbonyl)-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 94 bis 96°C.

B e i s p i e l 131

2,7 g 5-(3'-Carboxy)-propoxy-N-äthyl-3,4-dihydrocarbostyryl, 20 mg p-Toluolsulfonsäure und 0,9 g n-Amylalkohol werden zu 27 ml gereinigtem Benzol gegeben und die Mischung wird 13,5 Stunden unter Verwendung einer Dean-Stark-Vorrichtung unter Rühren am Rückfluß erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und zu dem Rückstand gibt man 50 ml Chloroform und 50 ml einer 5%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung und schüttelt. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der Rückstand wird der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei man 3,1 g 5-(3'-Amyloxycarbonyl)-propoxy-N-äthyl-3,4-dihydrocarbostyryl in Form eines farblosen Öls erhält, Kp._{0,5} 202 bis 204°C.

609853/1054

Beispiel 132


4,2 g 6-(6'-Carboxy)-hexyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl, 40 mg p-Toluolsulfonsäure und 1,6 g Benzylalkohol werden zu 42 ml gereinigtem Benzol gegeben und die entstehende Mischung wird 15 Stunden unter Verwendung einer Dean-Stark-Vorrichtung am Rückfluß erwärmt. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsflüssigkeit auf gleiche Weise wie in Beispiel 131 beschrieben behandelt und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert; man erhält 4,8 g 6-(6'-Benzyloxycarbonyl)-hexyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 98 bis 100°C.

Beispiele 133 bis 175

Entsprechend Beispiel 130 werden die in den folgenden Tabellen X und XI aufgeführten Verbindungen hergestellt.

609853/1054

Tabelle IX (Fortsetzung)

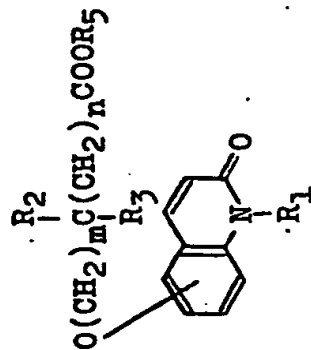
116	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	farblose, nadel- artige Kristalle	182 - 183
117	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	147 - 149
118	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	"	144 - 145
119	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	69 - 71
120	5	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0,8} 185 - 187)
121	6	H	H	H	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	204 - 206
122	6	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	159 - 161
123	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	"	136 - 137
124	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	129 - 130
125	6	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	"	120 - 122
126	7	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	137 - 140

609853/1054

Tabelle IX (Fortsetzung)

127	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(KpO,4 183 - 184)
128	8	H	H	H	H	farblose, nadel- artige Kristalle	119 - 120
129	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	126 - 128

Tabelle X

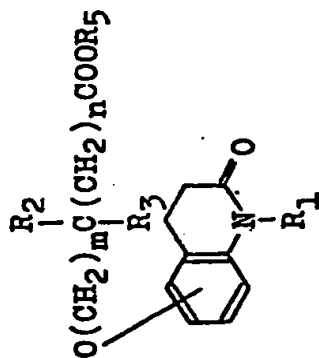


Beispiel Nr.	Stellung des Substituen- ten	R_1	$(CH_2)_m$ R_2 R_3	R_5	Eigenschaften	
					Kristallform	Fp. (Kp.) °C
133	5	H	$(CH_2)_3$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	171 - 173
134	5	H	$(CH_2)_4$	n- C_3H_7	"	130 - 131
135	5	H	$(CH_2)_4$	1- C_5H_{11}	"	134 - 136
136	5	H	$(CH_2)_6$	C_2H_5	"	138 - 139

Tabelle X (Fortsetzung)

137	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	111 - 112
138	"	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(191 - 193/0,55)
139	"	H	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	148 - 149
140	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	130 - 132
141	"	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	96 - 97
142	"	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	129 - 130
143	"	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	"	141 - 143
144	"	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	89 - 90

609853/1054

Tabelle XI




Beispiel Nr.	Stellung des Substituent	R ₁	$(CH_2)_m \overset{R_2}{\underset{R_3}{CH}} (CH_2)_n$	R ₅	Eigenschaften	
					Kristallform	F p. (Kp.) °C
145	5	H	$(CH_2)_3$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	114 - 116°
146	5	H	$(CH_2)_3$	i-C ₃ H ₇	"	128 - 130
147	5	H	$(CH_2)_3$	n-C ₅ H ₁₁	"	112 - 114
148	5	H	$(CH_2)_3$		"	122 - 124

Tabelle XI (Fortsetzung)

149	5	H	$(\text{CH}_2)_4$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	118 - 120
150	5	H	$(\text{CH}_2)_4$	1-C ₅ H ₁₁	"	96 - 98
151	5	H	$(\text{CH}_2)_6$	C_2H_5	"	98 - 100
152	5	H	$(\text{CH}_2)_6$	n-C ₄ H ₉	"	79 - 81
153	5	H	$(\text{CH}_2)_6$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	"	84 - 86
154	5	H	$(\text{CH}_2)_{10}$	C_2H_5	"	97 - 99
155	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C_2H_5	"	95 - 97
156	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH-CH}_2 \end{array}$	n-C ₄ H ₉	"	84 - 85
157	5	C_2H_5	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	farbloses Öl	(189 - 191/0,9)
158	5	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	$(\text{CH}_2)_3$	1-C ₃ H ₇	"	(185 - 187/0,8)

609853/1054

Tabelle XI (Fortsetzung)

159	5		$(CH_2)_6$	n-C ₄ H ₉	farblose, nadelartige Kristalle	46 - 48
160	6	H	$(CH_2)_2$	C ₂ H ₅	"	136 - 137
161	6	H	$(CH_2)_3$	C ₂ H ₅	"	113 - 115
162	6	H	$(CH_2)_3$	1-C ₃ H ₇	"	104 - 105
163	6	H	$(CH_2)_3$	n-C ₅ H ₁₁	"	75 - 77
164	6	H	$(CH_2)_4$	C ₂ H ₅	"	115 - 118
165	6	H	$(CH_2)_4$	n-C ₅ H ₁₁	"	72 - 74
166	6	H	$(CH_2)_6$	C ₂ H ₅	"	103 - 105
167	6	H	$(CH_2)_{10}$	C ₂ H ₅	"	99 - 102
168	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2-CH-CH_2 \end{array}$	C ₂ H ₅	"	59 - 61
169	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2-CH-CH_2 \end{array}$	 CH ₂	"	63 - 64

609853/1054

Tabelle XI (Fortsetzung)

170	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \end{array}$	C_2H_5	farbloses Öl	(206 - 208/0,6)
171	6	CH_3	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	"	(197 - 199/0,7)
172	7	H	$(\text{CH}_2)_5$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	71 - 72
173	7	H	$(\text{CH}_2)_5$	n-C ₄ H ₉	"	82 - 84
174	8	H	$(\text{CH}_2)_2$	n-C ₃ H ₇	farblose, flocken- artige Kristalle	86 - 87
175	8	H	$(\text{CH}_2)_6$	n-C ₃ H ₇	farbloses Öl	(213 - 214/0,6)

Beispiel 176

Zu 2,5 g 5-Äthoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl fügt man 8 ml Ammoniakwasser, und die entstehende Mischung wird 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt; es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration gewonnen und aus Methanol umkristallisiert; man erhält 1,5 g einer Verbindung in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen, Fp. 293 bis 297°C. Entsprechend der NMR-, IR und Elementaranalyse wird bestätigt, daß die Verbindung 5-Carbamoylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl ist.

Beispiel 177

Zu 2 g 5-Äthoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl fügt man 6,8 ml Isopropylamin und 10 ml Wasser und rührt die entstehende Mischung 2 Stunden bei Zimmertemperatur; es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration gewonnen und dann aus Äthanol umkristallisiert; man erhält 0,5 g einer Verbindung in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen, Fp. 208,5 bis 209,5°C. Entsprechend der NMR-, IR- und Elementaranalyse wird bestätigt, daß die Verbindung 5-(N-Isopropylcarbamoyl)-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl ist.

Beispiel 178

Zu 2 g 5-Äthoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl fügt man 10 ml Piperidin und 10 ml Wasser und rührt die entstehende Mischung 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Anschließend wird die Reaktionsflüssigkeit zur Trockene eingedampft und das Konzentrat in Chloroform gelöst. Die entstehende Lösung wird mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform wird durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird aus Ligroin-Äthanol umkristallisiert; man erhält 0,3 g einer Verbindung in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen, Fp. 179 bis 180,5°C. Nach der NMR-, IR- und Elementaranalyse wird festgestellt, daß die Verbindung 5-(1'-Piperidinocarbonyl)-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl ist.

609853/1054

Beispiel 179

Zu 2 g 5-Äthoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl fügt man 6,9 ml Morpholin und 10 ml Wasser und rührt die entstehende Mischung 5 Stunden bei Zimmertemperatur; es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration entfernt und dann aus Äthanol umkristallisiert; man erhält 0,3 g einer Verbindung in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen, Fp. 217 bis 218,5°C. Nach der NMR-, IR- und Elementaranalyse stellt man fest, daß die Verbindung 5-(1'-Morpholinocarbonyl)-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl ist.

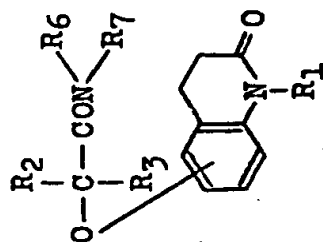
Beispiel 180

Zu 2 g 5-Äthoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl fügt man 8,7 ml Benzylamin und 13 ml Wasser, und die entstehende Mischung wird bei Zimmertemperatur gerührt; es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und dann aus Äthanol umkristallisiert; man erhält 1,9 g einer Verbindung in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen, Fp. 242 bis 243°C. Mit der NMR-, IR- und Elementaranalyse wird bestätigt, daß die Verbindung 5-(N-Benzylcarbamoyl)-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl ist.

Beispiele 181 bis 187

Entsprechend dem in Beispiel 176 beschriebenen Verfahren werden die in der folgenden Tabelle XII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XII



Beispiel Nr.	Stellung d. Substituen- ten	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	Eigenschaften	
							Kristallform	F p. (°C)
181	6	H	H	H	H	H	farblose, nadel- artige Kristalle	244 - 246,5
182	7	H	H	H	H	H	"	218 - 219
183	8	H	H	H	H	H	"	244 - 245,5
184	5	CH ₃	H	H	H	H	"	246 - 247,5
185	5	H	CH ₃	H	H	H	farbloser, amorpher Feststoff	268 - 269
186	5	H	CH ₃	CH ₃	H	H	farblose, prismen- artige Kristalle	216 - 222,5
187	5	H	H	H	CH ₃	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	184 - 186

609853/1054

B e i s p i e l 188

Zu 2,6 g N-Äthyl-5-(3'-äthoxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl fügt man 10,5 ml Benzylamin und 10 ml Wasser und rührt die entstehende Mischung 2 Stunden bei Zimmertemperatur; es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und dann aus Äthanol umkristallisiert; man erhält 1,9 g N-Äthyl-5-(3'-benzylcarbamoyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form eines farblosen, amorphen Feststoffs, Fp. 131 bis 134°C.

B e i s p i e l 189

Zu 2,6 g 8-(4'-Äthoxycarbonyl)-butoxy-carbostyryl gibt man 8 ml wässriges Ammoniak und rührt die entstehende Mischung 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur; es scheiden sich Kristalle ab. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und dann aus Methanol umkristallisiert; man erhält 2,1 g 8-(4'-Carbamoyl)-butoxycarbostyryl in Form nadelartiger, farbloser Kristalle, Fp. 178 bis 180°C.

Entsprechend Beispiel 183 werden die folgenden Verbindungen hergestellt.

B e i s p i e l 190

6-[3'-(N-n-Propylcarbamoyl)-2'-methylpropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, farbloser, amorpher Feststoff, Fp. 149 bis 150°C.

B e i s p i e l 191

5-(3'-Carbamoyl)-propoxycarbostyryl, farblose, nadelartig Kristalle, Fp. 252 bis 255°C.

B e i s p i e l 192

5 g wasserfreier Chlorwasserstoff werden im Verlauf von ungefähr 4 Stunden in eine Lösung, die 6 g wasserfreies Äthanol, 300 ml wasserfreien Äther und 25 g 5-(4'-Cyano)-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl enthält, unter Rühren eingeleitet, wobei

die Temperatur bei -10 bis -5°C durch äußeres Kühlen mit Eis-Methanol gehalten wird. Die Lösung wird 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann in 50 ml 20%ige Chlorwasserstoffsäure gegossen, während die Temperatur bei 30 bis 40°C gehalten wird. Nachdem man 10 Minuten bei 30 bis 40°C gerührt hat, wird die Lösung mit Äthylacetat extrahiert, die Äthylacetatschicht wird mit Wasser, gesättigtem Natriumbicarbonat in Wasser und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend entfernt und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, wobei man 12 g 5-(4'-Äthoxycarbonyl)-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhält, Fp. 118 bis 120°C .

Beispiel 193

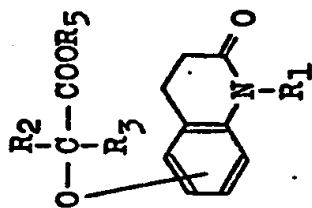
5 g wasserfreier Chlorwasserstoff werden im Verlauf von ungefähr 5 Stunden in eine Lösung eingeleitet, die 7 g wasserfreies Äthanol, 300 ml wasserfreien Äther und 26 g N-Äthyl-5-(3'-cyano)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl enthält, wobei man rührt und die Temperatur durch äußeres Kühlen mit Eis-Methanol bei -10 bis -5°C hält. Die Lösung wird 15 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann in 50 ml 20%ige Chlorwasserstoffsäure gegossen, während man die Temperatur bei 30 bis 40°C hält. Nach dem Rühren bei dieser Temperatur während 10 Minuten wird die Lösung mit Äthylacetat extrahiert und die Äthylacetatschicht wird mit Wasser, Natriumbicarbonat-gesättigtem Wasser und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird bei vermindertem Druck destilliert; man erhält 15 g N-Äthyl-5-(3'-äthoxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form einer farblosen Flüssigkeit, Kp._{0,9} 189 bis 191°C .

Beispiele 194 bis 259

Entsprechend Beispiel 193 werden die in den folgenden Tabellen XIII und XIV angegebenen Verbindungen hergestellt.



BAD ORIGINAL

609853/1054

Tabelle XIII

Beispiel Nr.	Stellung des Substituenten	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Eigenschaften	
						Kristallform	F p. (Kp.) °C
194	5	H	H	H	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	146 - 148
195	5	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	114 - 118
196	5	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	121,5 - 122,5
197	5	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	"	64,5 - 66,5
198	6	H	H	H	C ₂ H ₅	"	129 - 132,5
199	6	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	111 - 113

Tabelle XIII (Fortsetzung)

200	6	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	72 - 73,5
201	7	H	H	H	C ₂ H ₅	"	106 - 107
202	7	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	114 - 115,5
203	8	H	H	H	C ₂ H ₅	"	92.5 - 94
204	8	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	94 - 99
205	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	125 - 126,5
206	5	H	H	H	CH ₃	"	179 - 180
207	5	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁	"	144 - 145
208	5	H	H	H	CH ₂ - 	"	163 - 164
209	5	H	H	H		"	162 - 163

609853/1054

Tabelle XIII (Fortsetzung)







210	5	H	CH ₃	H	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	137 - 138
211	5	H	H	H	n-C ₃ H ₇	"	111 - 112
212	5	H	H	H	iso-C ₃ H ₇	"	134 - 135
213	5	H	H	H	n-C ₄ H ₉	"	103 - 104
214	5	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁	"	102 - 103
215	5	H	H	H	iso-C ₅ H ₁₁	"	107 - 108
216	5	H	H	H	CH ₂ - 	"	132 - 134
217	5	H	H	H		"	116 - 117
218	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	108 - 109
219	5	H	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	"	120 - 121
220	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	"	77 - 78

Tabelle XIII (Fortsetzung)

221	5	H	C ₂ H ₅	H	iso-C ₅ H ₁₁	farblose, nadel- artige Kristalle	92 - 93
222	5	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 	"	109 - 110
223	5	H	C ₂ H ₅	H		"	123 - 124
224	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	44 - 45
225	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	75 - 78
226	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(KpO, 5 157 - 158)
227	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	(KpO, 6 160 - 162)
228	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	Öl	(KpO, 6 211 - 213)
229	6	H	H	H	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	155 - 156
230	6	H	H	H	n-C ₄ H ₉	"	118 - 119
231	6	H	H	H	iso-C ₅ H ₁₁	"	77 - 78

609853/1054

Tabelle XIII (Fortsetzung)





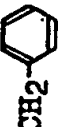

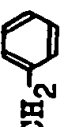
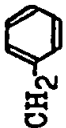
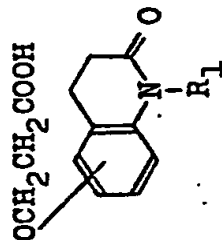
232	6	H	H	H	CH ₂ - 	farblose, nadelartige Kristalle,	151 - 152
233	6	H	CH ₃	H	CH ₃	"	139 - 140
234	6	H	CH ₃	H	iso-C ₃ H ₇	"	125 - 126
235	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	"	102 - 103
236	6	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	"	88 - 89
237	6	H	CH ₃	H		farblose, plättchenartige Kristalle	95 - 96
238	6	H	CH ₃	H		farblose, nadelartige Kristalle	121 - 122
239	6	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	farblose, plättchenartige Kristalle	152 - 153
240	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	86 - 87
241	6	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	farblose, nadelartige Kristalle	100 - 101
242	6	H	C ₂ H ₅	H	iso-C ₃ H ₇	"	112 - 113

Tabelle XIII (Fortsetzung)

243	6	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0,65} 170 - 172)
244	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	(Kp _{0,6} 160 - 162)
245	6		CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	(Kp _{1,8} 185 - 188)
246	7	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	85 - 86
247	7	H	CH ₃	CH ₃		"	98 - 99
248	7	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farblose, plättchenartige Kristalle	83 - 85
249	7	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₅ H ₁₁	farblose, nadelartige Kristalle	78 - 80
250	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{2,0} 188 - 190)
251	8	H	CH ₃	H	CH ₃	farblose, plättchenartige Kristalle	103 - 104
252	8	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	71 - 72
253	8		C ₂ H ₅	H		"	99 - 101

609853/1054

Tabelle XIV



Beispiel Nr.	Stellung des Substituenten	R_1	Eigenschaften	
			Kristallform	Fp. °C
254	5	H	farblose, nadelartige Kristalle	221 - 224
255	5	CH_2CH_2COOH	"	222,5 - 224
256	6	H	"	188 - 190,5
257	6	CH_2CH_2COOH	"	167 - 169
258	7	H	"	161 - 164,5
259	7	CH_2CH_2COOH	"	157 - 159

009853/1054

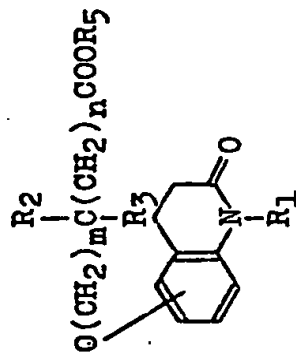
Beispiel 260

5 g wasserfreier Chlorwasserstoff werden im Verlauf von ungefähr 5 Stunden in eine Lösung eingeleitet, die 11 g wasserfreien Amylalkohol, 300 ml wasserfreien Äther und 23 g 6-(3'-Cyano)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl enthält, wobei man rührt und die Temperatur durch Außenkühlung mit Eis-Methanol bei -10 bis -5°C hält. Die Lösung wird bei dieser Temperatur weitere 15 Stunden gerührt und dann in 50 ml 20%ige Chlorwasserstoffsäure gegossen, während man die Temperatur bei 30 bis 40°C hält. Nach dem Rühren bei dieser Temperatur während 15 Minuten wird die Lösung mit Äthylacetat extrahiert und die organische Schicht wird mit Wasser, mit Wasser, das mit Natriumbicarbonat gesättigt ist, und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert; man erhält 14 g 6-(3'-Amyloxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 75 bis 77°C.

Beispiele 261 bis 303

Entsprechend Beispiel 192 werden die in den folgenden Tabellen XV und XVI angegebenen Verbindungen hergestellt.

Tabelle XV




Beispiel Nr.	Stellung d. Substitu- enten	R ₁	$(CH_2)_m$ R ₂ C R ₃ $(CH_2)_n$	R ₅	Eigenschaften	
					Kristallform	F p. (K p.) °C
261	5	H	$(CH_2)_3$	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	114 - 116
262	5	H	$(CH_2)_3$	i-C ₃ H ₇	"	128 - 130
263	5	H	$(CH_2)_3$	n-C ₅ H ₁₁	"	112 - 114
264	5	H	$(CH_2)_3$		"	122 - 124
265	5	H	$(CH_2)_4$	n-C ₃ H ₇	"	94 - 96

Tabelle XV (Fortsetzung)

266	5	H	(CH ₂) ₄	1-C ₅ H ₁₁	farblose, nadel- artige Kristalle	96 - 98
267	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	98 - 100
268	5	H	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉	"	79 - 81
269	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	"	84 - 86
270	5	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	"	97 - 99
271	5	H	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	"	95 - 97
272	5	H	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂	n-C ₄ H ₉	"	84 - 85
273	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	farbloses Öl	(202 - 204/0,5)
274	5	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃	1-C ₃ H ₇	"	(185 - 187/0,8)
275	5	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉	farblose, nadel- artige Kristalle	46 - 48

609853/1054

Tabelle XV (Fortsetzung)

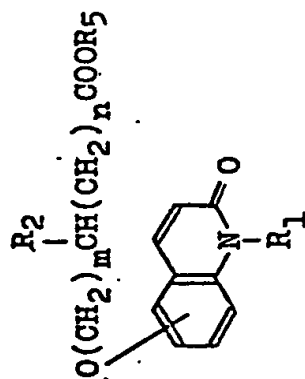
276	6	H	$(\text{CH}_2)_2$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	136 - 137
277	6	H	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	"	113 - 115
278	6	H	$(\text{CH}_2)_3$	$1-\text{C}_3\text{H}_7$	"	104 - 105
279	6	H	$(\text{CH}_2)_4$	C_2H_5	"	115 - 118
280	6	H	$(\text{CH}_2)_4$	$n-\text{C}_5\text{H}_{11}$	"	72 - 74
281	6	H	$(\text{CH}_2)_6$	C_2H_5	"	103 - 105
282	6	H	$(\text{CH}_2)_6$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	"	98 - 100
283	6	H	$(\text{CH}_2)_{10}$	C_2H_5	"	99 - 102
284	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	C_2H_5	"	59 - 61
285	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	"	63 - 64

Tabelle XV (Fortsetzung)

286	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \end{array}$	C_2H_5	farbloses Öl	(206 - 208/0,6)
287	6	CH_3	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	"	(197 - 199/0,7)
288	7	H	$(\text{CH}_2)_5$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	71 - 72
289	7	H	$(\text{CH}_2)_5$	n-C ₄ H ₉	"	82 - 84
290	8	H	$(\text{CH}_2)_2$	n-C ₃ H ₇	farblose, plättchen- artige Kristalle	86 - 87
291	8	H	$(\text{CH}_2)_6$	n-C ₃ H ₇	farbloses Öl	(213 - 214/0,6)

609853/1054

Tabelle XVI



Beisp. Nr.	Stellung d. Substituen- ten	R_1	R_2 $(CH_2)_mCH(CH_2)_n$	R_5	Eigenschaften	
					Kristallform	F p. (Kp.) °C
292	5	H	$(CH_2)_3$	C_2H_5	farblose, nadelartige Kristalle	171 - 173
293	5	H	$(CH_2)_4$	$n-C_3H_7$	"	130 - 131
294	5	H	$(CH_2)_4$	$i-C_5H_{11}$	"	134 - 136
295	5	H	$(CH_2)_6$	C_2H_5	"	135 - 139
296	5	H	$(CH_2)_6$	$CH_2C_6H_5$	"	111 - 112

Tabelle XVI (Fortsetzung)

297	5	C_2H_5	$(CH_2)_3$	C_2H_5	farbloses Öl	(191 - 193/0.55)
298	5	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2CHCH_2 \end{array}$	C_2H_5	farblose, nadelförmige Kristalle	148 - 149
299	6	H	$(CH_2)_3$	C_2H_5	"	130 - 132
300	6	H	$(CH_2)_3$	n- C_5H_{11}	"	96 - 97
301	6	H	$(CH_2)_6$	C_2H_5	"	129 - 130
302	6	H	$(CH_2)_6$	$CH_2C_6H_5$	"	141 - 143
303	6	CH_3	$(CH_2)_3$	C_2H_5	"	89 - 90

609853/1054

Vergleichsbeispiel 1

Zu einer Lösung aus 0,4 g Natriumhydroxid in 20 ml Wasser fügt man 2 g 6-(1'-Äthoxycarbonyl)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und dann wird die entstehende Mischung 10 Minuten am Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen gibt man zu der Reaktionsflüssigkeit konzentrierte Chlorwasserstoffsäure, wobei sich Kristalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und dann aus Wasser umkristallisiert, man erhält 1,5 g 6-(1'-Carboxy)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 207 bis 210,5°C.

Vergleichsbeispiel 2

Zu einer Lösung aus 2,6 g 5-(1'-Äthoxycarbonyl)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in 30 ml Dimethylformamid gibt man 300 mg Natriumhydrid und dann wird die entstehende Mischung gerührt, bis die Bildung von Wasserstoff beendet ist. Anschließend gibt man zu der Mischung 2,8 g Methyljodid und rührt dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur, wobei sich Kristalle von Natriumjodid abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und das Dimethylformamid wird durch Destillation entfernt. Anschließend wird der Rückstand aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert; man erhält 2,5 g N-Methyl-5-(1'-äthoxycarbonyl)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 44 bis 45°C.

Vergleichsbeispiel 3

Zu einer Lösung aus 2,3 g N-Methyl-5-(1'-carboxy)-äthoxycarbostyryl in 50 ml Methanol gibt man 0,2 g Palladiumschwarz und dann wird die entstehende Mischung bei 50°C während 8 Stunden unter einem Wasserstoffdruck von 2,5 atm. reduziert. Der Katalysator wird anschließend durch Filtration entfernt und das Filtrat wird zur Trockene eingedampft. Das Konzentrat wird anschließend aus wasserfreiem Äthanol umkristallisiert; man erhält 1,8 g N-Methyl-5-(1'-carboxy)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 148 bis 149°C.

609853/1054

Vergleichsbeispiel 4

Zu einer Lösung aus 2,5 g 5-(4'-n-Propoxycarbonyl)-n-butoxycarbostyryl in 50 ml Methanol fügt man 0,1 g Palladiumschwarz und dann wird die entstehende Mischung 8 Stunden bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 2,5 atm. reduziert. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator durch Filtration entfernt, das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und das Konzentrat wird anschließend aus Methanol umkristallisiert; man erhält 1,9 g 5-(4'-n-Propoxycarbonyl)-n-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 94 bis 96°C.

Vergleichsbeispiel 5

Zu 50 ml Dioxan gibt man 2,6 g 6-(2'-Äthoxycarbonyl)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,8 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, und dann wird die entstehende Mischung 10 Stunden am Rückfluß erwärmt. Die Reaktionsflüssigkeit wird anschließend abgekühlt, wobei sich Kristalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und das Filtrat wird konzentriert. Das Konzentrat wird in Äthylacetat gelöst und die entstehende Äthylacetatlösung wird mit 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und dann mit Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wird anschließend entfernt und der Rückstand wird der Silikagel-Säulenchromatographie unter Verwendung von Äthylacetat als Entwicklungslösungsmittel unterworfen. Das entstehende Eluat wird konzentriert und das Konzentrat wird aus Methanol umkristallisiert; man erhält 1,9 g 6-(2'-Äthoxycarbonyl)-äthoxycarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 159 bis 161°C.

B e i s p i e l 304

Eine Lösung aus 9,1 g Natriumäthylat in 200 ml Wasser wird mit 20 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl beladen und 2 Stunden am Rückfluß erwärmt. Zu dieser Lösung gibt man weiterhin

21 g Äthyl- α -bromacetat und erwärmt 4 Stunden am Rückfluß. Dabei scheidet sich Natriumbromid ab, das dann abfiltriert wird. Das Filtrat wird abgekühlt, wobei sich Kristalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und dann aus Äthanol umkristallisiert; man erhält 20 g 5-Äthoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 146 bis 148°C.

B e i s p i e l 305

Zu einer Lösung aus 3,4 g Natriumäthylat in 100 ml Äthanol gibt man 7,3 g 6-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und erwärmt 2 Stunden am Rückfluß. Zu der Lösung gibt man weiter 10 g Äthyl- α -brompropionat und erwärmt 5 Stunden am Rückfluß. Es scheidet sich Natriumbromid ab, das durch Filtration entfernt wird, und das Filtrat wird bei vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Das Konzentrat wird in Äthylacetat gelöst und die entstehende Lösung wird mit verdünnter, wäßriger Natriumhydroxidlösung gewaschen und dann mit Glaubersalz getrocknet, um das Äthylacetat zu entfernen. Anschließend wird der Rückstand aus einer Lösungsmittelmischung aus Wasser und Äthanol umkristallisiert; man erhält 5 g 6-(1'-Äthoxycarbonyl)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, schuppenartiger Kristalle, Fp. 111 bis 113°C.

B e i s p i e l 306

Zu einer Lösung aus 3,4 g Natriumäthylat in 100 ml Äthanol fügt man 7,3 g 7-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und erwärmt 2 Stunden am Rückfluß. Zu dieser Lösung gibt man ferner 10,7 g Äthyl- α -bromisobutyryl und erwärmt 6 Stunden am Rückfluß. Es scheidet sich Natriumbromid ab, das durch Filtration entfernt wird, und das Filtrat wird bei vermindertem Druck zur Trockene konzentriert. Das Konzentrat wird in Chloroform gelöst und die entstehende Lösung wird mit verdünnter, wäßriger Natriumhydroxidlösung gewaschen und dann mit Glaubersalz getrocknet, um das Chloroform zu entfernen. Anschließend wird der Rück-

609853/1054

stand aus einer Lösungsmittelmischung aus Wasser und Äthanol umkristallisiert; man erhält 5 g 7-(2'-Äthoxycarbonyl)-isopropoxy-3,4-dihydrocarbostyril in Form farbloser, schuppenartiger Kristalle, Fp. 114 bis 115,5°C.

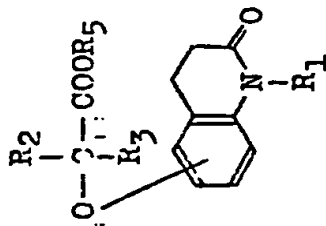
Beispiel 307

Zu einer Lösung aus 1,5 g Natriumäthylat in 50 ml Äthanol gibt man 3,3 g 8-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyril und erwärmt 2 Stunden am Rückfluß. Zu dieser Lösung gibt man ferner 5 g Äthyl- α -bromacetat und erwärmt 4 Stunden am Rückfluß. Es scheidet sich Natriumbromid ab, das dann abfiltriert wird. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck zur Trockene konzentriert. Das Konzentrat wird in Äthylacetat gelöst und die entstehende Lösung wird mit verdünnter, wäßriger Natriumhydroxidlösung gewaschen und dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, um das Äthylacetat zu entfernen. Der Rückstand wird anschließend aus Ligroin umkristallisiert; man erhält 2,6 g 8-Äthoxycarbonylmethoxy-3,4-dihydrocarbostyril in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 92,5 bis 94 C.

Beispiele 308 bis 315

Entsprechend Beispiel 304 werden die in der folgenden Tabelle XVII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XVII



Beisp. Nr.	Stellung d. Substituen- ten	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Eigenschaften	
						Kristallform	Ep. (°C)
308	5	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	114 - 118
309	5	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	121.5 - 122.5
310	5	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	"	64.5 - 66.5
311	6	H	H	H	C ₂ H ₅	"	129 - 132.5
312	6	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	72 - 73.5
313	7	H	H	H	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	106 - 107
314	8	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	94 - 99
315	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	125 - 126.5

609853/1054

Beispiel 1 316

0,9 g metallisches Natrium werden in einer Lösung aus 4,8 g 5-Hydroxycarbostyryl in 100 ml Äthylenglykol-monomethyläther gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren bei 85 bis 90°C 12 g Cyclohexyl- α -brompropionat, und die entstehende Mischung wird 5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird in 100 ml Chloroform gelöst. Die entstehende Lösung wird mit 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen. Die Chloroformschicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wird das Chloroform bei vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird der Rückstand mit Petroläther kristallisiert und dann aus Methanol umkristallisiert, wobei man 5,8 g 5-(1'-Cyclohexylcarbonyl)-äthoxycarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhält, Fp. 176 bis 177°C.

Beispiel 1 317

0,9 g metallisches Natrium werden in einer Lösung aus 4,8 g 6-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in 100 ml n-Propanol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 10 g n-Propyl- α -brombutyrat und rührt 5 Stunden am Rückfluß. Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der Rückstand wird in 100 ml Chloroform gelöst. Die entstehende Lösung wird mit 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wird das Chloroform bei vermindertem Druck entfernt. Anschließend wird der Rückstand aus Petroläther kristallisiert und aus Methanol umkristallisiert, wobei man 5,1 g 6-(1'-Propoxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhält, Fp. 100 bis 101°C.

Beispiel 1 318

3,2 g 8-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,3 g Natriummethy-

lat werden unter Erwärmen in 50 ml Methanol gelöst. Zu der entstehenden Lösung gibt man 5,5 g Methyl- α -chlorpropionat und rührt 8 Stunden am Rückfluß. Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der Rückstand wird in 50 ml Chloroform gelöst. Die entstehende Chloroformlösung wird mit 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wird das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird anschließend mit Petroläther kristallisiert und dann aus Methanol umkristallisiert, wobei man 3,8 g 8-(1'-Methoxycarbonyl)-äthoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, plättchenartiger Kristalle erhält, Fp. 103 bis 104°C

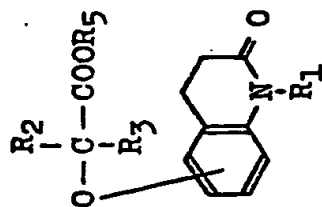
Beispiel 319

16 g 7-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 9 g Natriumäthylat werden unter Erwärmen in 200 ml Äthanol gelöst. Zu der entstehenden Lösung fügt man 25 g Äthyl- α -brombutyrat und erwärmt 8 Stunden am Rückfluß. Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird in 300 ml Äthylacetat gelöst. Die entstehende Lösung wird mit 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und dann mit Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, dann wird das Äthylacetat durch Destillation entfernt. Anschließend wird der Rückstand mit Petroläther kristallisiert und dann aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 21 g 7-(1'-Äthoxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, plättchenartiger Kristalle erhält, Fp. 83 bis 85°C.

Beispiele 320 bis 384

Entsprechend Beispiel 316 werden die in den folgenden Tabellen XVIII und XIX angegebenen Verbindungen hergestellt.

Tabelle XVIII





Beisp. Nr.	Stellung d. Substituen- ten	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Eigenschaften	
						Kristallform	F.p. (Kp.) °C
320	5	H	H	H	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	179 - 180
321	5	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁	"	144 - 145
322	5	H	H	H	CH ₂ - 	"	163 - 164
323	5	H	H	H		"	162 - 163
324	5	H	CH ₃	H	CH ₃	"	137 - 138

Tabelle XVIII (Fortsetzung)



325	5	H	CH ₃	H	CH ₃	n-C ₃ H ₇	farblose, nadel- artige Kristalle	111 - 112
326	5	H	CH ₃	H	CH ₃	1-C ₃ H ₇	"	134 - 135
327	5	H	CH ₃	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	"	103 - 104
328	5	H	CH ₃	H	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	102 - 103
329	5	H	CH ₃	H	CH ₃	1-C ₅ H ₁₁	"	107 - 108
330	5	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ - 	"	132 - 134
331	5	H	CH ₃	H	CH ₃		"	116 - 117
332	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	108 - 109
333	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	1-C ₃ H ₇	"	120 - 121
334	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	"	77 - 78
335	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	1-C ₅ H ₁₁	"	92 - 93

Tabelle XVIII (Fortsetzung)












336	5	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 	farblose, nadelartige Kristalle	109 - 110
337	5	H	C ₂ H ₅	H		"	123 - 124
338	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	44 - 45
339	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	75 - 78
340	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0.5} 157 - 158)
341	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	(Kp _{0.6} 160 - 162)
342	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	"	(Kp _{0.6} 211 - 213)
343	6	H	H	H	CH ₃	farblose, nadelartige Kristalle	155 - 156
344	6	H	H	H	n-C ₄ H ₉	"	118 - 119
345	6	H	H	H	1-C ₅ H ₁₁	"	77 - 78
346	6	H	H	H	CH ₂ - 	"	151 - 152

Tabelle XVIII (Fortsetzung)

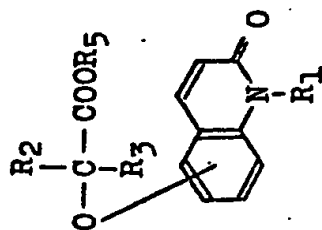
347	6	H	CH ₃	H	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	139 - 140
348	6	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	"	125 - 126
349	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	"	102 - 103
350	6	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₇	"	88 - 89
351	6	H	CH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH} \backslash \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	farblose, plätt- chenartige Kri- stalle	95 - 96
352	6	H	CH ₃	H		farblose, nadel- artige Kristalle	121 - 122
353	6	H	CH ₃	H	CH_2 - 	farblose, plättchen- artige Kristalle	152 - 153
354	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	86 - 87
355	6	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	farblose, nadel- artige Kristalle	112 - 113
356	6	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0.65} 170 - 172)

609853/1054

Tabelle XVIII (Fortsetzung)

357	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0.6} 160 - 162)
358	6	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	(Kp _{0.8} 185 - 188)
359	7	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	85 - 86
360	7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	"	99 - 101
361	7	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₅ H ₁₁	"	78 - 80
362	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp ₂ 188 - 190)
363	8	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farblose, nadelartige Kristalle	71 - 72
364	8	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 	"	99 - 101

609853/1054

Tabelle XIX

Beispiel Nr.	Stellung d. Substituenten	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Eigenschaften	
						Kristallform	Sp. (K p.) °C
365	5	H	H	H	CH ₃	farblose, nadel- artige Kristalle	256 - 258
366	5	H	CH ₃	H	CH ₃	"	196 - 198
367	5	H	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	"	153 - 154
368	5	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	"	182 - 183
369	5	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	"	151 - 152

Tabelle XIX (Fortsetzung)



370	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	farblose, nadelartige Kristalle	182 - 183
371	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	147 - 149
372	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	"	144 - 145
373	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	69 - 71
374	5	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0.8} 185 - 187)
375	6	H	H	H	CH ₃	farblose, nadelartige Kristalle	204 - 206
376	6	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	"	159 - 161
377	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	"	136 - 137
378	6	H	CH ₃	H		"	162 - 163
379	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	129 - 130
380	6	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	"	120 - 122

Tabelle XIX (Fortsetzung)

381	7	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	137 - 140
382	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	farbloses Öl	(Kp _{0.4} 183 - 184)
383	8	H	H	H	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	119 - 120
384	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	126 - 128

B e i s p i e l 385

In 100 ml Dimethylsulfoxid werden unter Rühren bei 80 bis 90°C während 1 Stunde 19 g N-Äthyl-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl, 10 g Natriumäthylat und 2 g Natriumjodid gelöst. Zu der entstehenden Lösung gibt man 32 g Äthyl-γ-brombutyrat und rührt 10 Stunden bei 100 bis 110°C. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsflüssigkeit in 1,5 l gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und dann mit Chloroform (300 ml 4mal) extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung, einer 0,5n wäßrigen Natriumhydroxidlösung und mit Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird die Chloroformschicht konzentriert und das Konzentrat bei vermindertem Druck destilliert, wobei man 21 g N-Äthyl-5-(3'-äthoxycarbonyl)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form einer farblosen Flüssigkeit erhält, Kp._{0,9} 189 bis 191°C.

B e i s p i e l 386

Zu 100 ml Äthanol gibt man 16 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 5,7 g Natriumhydroxid und die entstehende Mischung wird zur Trockene konzentriert. Zu dem Konzentrat fügt man 100 ml N,N-Dimethylformamid, 2 g Kaliumjodid und 45 g Propyl-5-bromvalerat. Die Mischung wird 10 Stunden bei 100 bis 110°C gerührt. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsflüssigkeit abgekühlt und dann in 1 l Wasser gegossen, wobei sich Kristalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration entfernt und mit 0,5n wäßriger Natriumhydroxidlösung und mit Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen. Anschließend werden die Kristalle aus Methanol umkristallisiert, wobei man 20 g 5-(4'-Propoxycarbonyl)-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 94 bis 96°C.

609853/1054

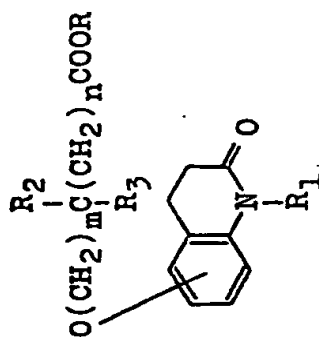
Beispiel 387

Zu 100 ml Äthanol fügt man 2,5 g metallisches Natrium und 16 g 6-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und die entstehende Mischung wird zur Trockene konzentriert. Zu dem Konzentrat gibt man 100 ml Dimethylsulfoxid und 2 g Natriumjodid und die Mischung wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, wobei sich eine Lösung bildet. Diese Lösung wird mit 40 g Äthyl-6-bromcaproat unter Rühren 10 Stunden bei 100 bis 110°C umgesetzt. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsflüssigkeit in 1 l Wasser gegossen, wobei sich Kristalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration entfernt, mit 0,5n wäßriger Natriumhydroxidlösung und Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 19 g 6-(6'-Äthoxycarbonyl)-hexyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle, Fp. 103 bis 105°C.

Beispiele 388 bis 430

Entsprechend Beispiel 385 werden die in den folgenden Tabellen XX und XXI aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XX





Beisp. Nr.	Stellung d. Substituen- ten	R ₁	R ₂ (CH ₂) _m C(CH ₂) _n R ₃	R ₅	Eigenschaften	
					Kristallform	F.p. (Kp.) °C
388	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	114 - 116
389	5	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇	"	128 - 130
390	5	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	112 - 114
391	5	H	(CH ₂) ₃		"	122 - 124
392	5	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	"	118 - 120

Tabelle XX (Fortsetzung)

393	5	H	$(\text{CH}_2)_4$	$\text{i-C}_5\text{H}_{11}$	farblose, nadelartige Kristalle	96 - 98
394	5	H	$(\text{CH}_2)_6$	C_2H_5	"	98 - 100
395	5	H	$(\text{CH}_2)_6$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	"	79 - 81
396	5	H	$(\text{CH}_2)_6$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	"	84 - 86
397	5	H	$(\text{CH}_2)_{10}$	C_2H_5	"	97 - 99
398	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C_2H_5	"	95 - 97
399	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CH-CH}_2 \end{array}$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	"	84 - 85
400	5	C_2H_5	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	farbloses Öl	(202 - 204/0.5)
401	5	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{i-C}_3\text{H}_7$	"	(185 - 187/0.8)
402	5	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{CH}_2)_6$	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	farblose, nadelartige Kristalle	46 - 48

Tabelle XX (Fortsetzung)

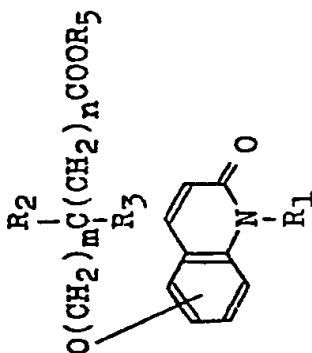
403	6	H	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	farblose, nadel- artige Kristalle	136 - 137
404	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	113 - 115
405	6	H	(CH ₂) ₃	1-C ₃ H ₇	"	104 - 105
406	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	75 - 77
407	6	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	"	115 - 118
408	6	H	(CH ₂) ₄	n-C ₅ H ₁₁	"	72 - 74
409	6	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ -C ₆ H ₅	"	98 - 100
410	6	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	"	99 - 102
411	6	H	CH ₃ CH ₂ -CH-CH ₂	C ₂ H ₅	"	59 - 61
412	6	H	CH ₃ CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₂ - 	"	63 - 64

609853/1054

Tabelle XX (Fortsetzung)

413	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \end{array}$	C_2H_5	farbloses Öl	(206 - 208/0.6)
414	6	CH_3	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	"	(197 - 199/0.7)
415	7	H	$(\text{CH}_2)_5$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	71 - 72
416	7	H	$(\text{CH}_2)_5$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	"	82 - 84
417	8	H	$(\text{CH}_2)_2$	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	farblose, flocken- artige Kristalle	86 - 87
418	8	H	$(\text{CH}_2)_6$	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	farbloses Öl	(213 - 214/0.6)

Tabelle XXI



Beisp. Nr.	Stellung d. Substituenten	R_1	R_2 $(CH_2)_mC(CH_2)_n$ R_3	R_5	Eigenschaften	
					Kristallform	F p. (Kp.) °C
419	5	H	$(CH_2)_3$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	171 - 173
420	5	H	$(CH_2)_4$	$n-C_3H_7$	"	130 - 131
421	5	H	$(CH_2)_4$	$i-C_5H_{11}$	"	134 - 136
422	5	H	$(CH_2)_6$	C_2H_5	"	138 - 139
423	5	H	$(CH_2)_6$	$CH_2C_6H_5$	"	111 - 112

Tabelle XXI (Fortsetzung)

424	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	148 - 149
425	5	C_2H_5	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	farbloses Öl	(191 - 193/0.55)
426	6	H	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	farblose, nadel- artige Kristalle	130 - 132
427	6	H	$(\text{CH}_2)_3$	n-C ₅ H ₁₁	"	96 - 97
428	6	H	$(\text{CH}_2)_6$	C_2H_5	"	129 - 130
429	6	H	$(\text{CH}_2)_6$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	"	141 - 143
430	6	CH_3	$(\text{CH}_2)_3$	C_2H_5	"	89 - 90

603853/1054

Vergleichsbeispiel 6

Zu 200 ml Äthanol gibt man 32 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbo-
styryl, 17 g Natriumäthylat und 1 g Kaliumjodid, und die ent-
stehende Mischung wird unter Rühren 1 Stunde am Rückfluß er-
wärmt, wobei sich eine Lösung bildet. Zu dieser Lösung gibt man
tropfenweise 56 g 1,6-Dibromhexan und die entstehende Mischung
wird unter Rühren 12 Stunden am Rückfluß erwärmt. Nach der Um-
setzung wird die Reaktionsflüssigkeit abgekühlt, wobei sich Kri-
stalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden durch
Filtration gewonnen, mit 0,5n wäßriger Natriumhydroxidlösung
und mit Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und
dann aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 40 g 5-(6'-Brom)-
hexyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger
Kristalle erhält, Fp. 135 bis 136°C.

Vergleichsbeispiel 7

Zu 200 ml Dimethylsulfoxid gibt man 26 g 5-(6'-Brom)-hexyloxy-
3,4-dihydrocarbostyryl und 5,5 g gepulvertes Natriumcyanid, und
die entstehende Mischung wird 5 Stunden bei 100 bis 110°C ge-
rührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsflüssigkeit in 1,5 l
Wasser gegossen, wobei sich Kristalle abscheiden. Die abgeschi-
edenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann
aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man 21 g 5-(6'-Cyano)-
hexyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form eines farblosen, amor-
phen Feststoffs erhält, Fp. 169 bis 172°C.

Vergleichsbeispiel 8

Zu einer Lösung aus 3,3 g metallischem Natrium in 200 ml Äthanol
gibt man 19 g N-Äthyl-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 2 g
Natriumjodid, und die entstehende Mischung wird 1 Stunde bei
Zimmertemperatur gerührt. Anschließend gibt man zu der Mischung
24 g 3-Cyanopropylbromid und erwärmt 10 Stunden unter Rühren am
Rückfluß. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsflüssigkeit kon-
zentriert und das Konzentrat wird in Äthylacetat gelöst. Die

Äthylacetatschicht wird mit 0,5n wäßriger Natriumhydroxid-
lösung und mit Wasser in der angegebenen Reihenfolge g wa-
schen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach
Entfernung des Äthylacetats durch Konzentration wird der
Rückstand aus Ligroin umkristallisiert, wobei man 15 g
N-Äthyl-5-(3'-cyano)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form
eines farblosen, amorphen Feststoffs erhält, Fp. 74 bis 76°C.

Vergleichsbeispiel 9

Zu einer Suspension aus 11,4 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbo-
styryl in 37,1 g Acrylnitril gibt man 2 ml 40%ige Methanol-
lösung aus Triton B und erwärmt 8,5 Stunden am Rückfluß. Di
Reaktionsflüssigkeit wird abgekühlt, wobei sich Kristalle
abscheiden, die abfiltriert und aus Methanol umkristalli-
siert werden, wobei man 6,5 g 5-(2'-Cyanoäthoxy)-3,4-dihydro-
carbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhält,
Fp. 217 bis 222,5°C.

B e i s p i e l 431

In 100 ml Dimethylsulfoxid werden unter Rühren bei 80 bis
90°C während 1 Stunde 17 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl,
10 g Natriumäthylat und 2 g Natriumjodid gelöst. Zu der ent-
stehenden Lösung fügt man 31 g Äthyl-γ-bromcrotonat und rührt
10 Stunden bei 100 bis 110°C. Nach der Umsetzung wird die
Reaktionsflüssigkeit in 1,5 l gesättigte Natriumchlorid-
lösung gegossen und dann mit Chloroform extrahiert. Die
Chloroformschicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung,
mit 0,5n wäßriger Natriumhydroxidlösung und mit Wasser in
der angegebenen Reihenfolge gewaschen und dann mit wasser-
freiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird die Chloro-
formschicht konzentriert und aus Methanol umkristallisiert,
wobei man 19 g 5-(3'-Äthoxycarbonyl -2'-propenyloxy)-3,4-di-
hydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle
erhält, Fp. 152 bis 153°C.

Beispiel 432

Zu 100 ml Äthanol gibt man 16 g 6-Hydroxy-3,4-dihydrocarbo-
styryl und 5,7 g Natriumhydroxid, und die entstehende Mischung
wird zur Trockene konzentriert. Zu dem Konzentrat gibt man
100 ml N,N-Dimethylformamid, 2 g Kaliumjodid und 40 g Äthyl-
y-bromcrotonat, und die Mischung wird 10 Stunden bei 100 bis
110°C gerührt. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsflüssig-
keit abgekühlt und dann in 1 l Wasser gegossen, wobei sich
Kristalle abscheiden. Die abgeschiedenen Kristalle werden ab-
filtriert und mit 0,5n wäßriger Natriumhydroxidlösung und mit
Wasser in der angegebenen Reihenfolge gewaschen. Anschließend
werden die Kristalle aus Methanol umkristallisiert, wobei
man 18 g 6-(3'-Äthoxycarbonyl-2'-propenyloxy)-3,4-dihydro-
carbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhält,
Fp. 151 bis 152°C.

Beispiel 433

Entsprechend Beispiel 431 wird 6-(3'-Äthoxycarbonyl-2'-
propenyloxy)-carbostyryl in Form farbloser, nadelartiger
Kristalle hergestellt, Fp. 213 bis 215°C.

Beispiel 434

3,2 g 5-Hydroxy-N-methyl-2-oxyindol werden in 15 ml getrock-
netem Dimethylformamid gelöst und dann werden 960 mg 50%iges
Natriumhydrid zugefügt; man rührt 20 Minuten bei Zimmertem-
peratur. Zu der so erhaltenen Mischung gibt man tropfenweise
unter Rühren bei der gleichen Temperatur während 30 Minuten
4,3 g Äthyl-3-brombutyrat und rührt weitere 30 Minuten bei
70 bis 80°C. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsmischung
in 300 ml Chloroform gelöst und die Chloroformlösung wird mit
Wasser (5 x 100 ml) gewaschen, dann mit wasserfreiem Natrium-
sulfat getrocknet und anschließend wird das Chloroform ab-
destilliert. Der so erhaltene Rückstand wird aus einer Mi-
schung aus Benzol und Hexan umkristallisiert, wobei man
3,5 g 5-(3'-Äthoxycarbonyl)-propyloxy-N-methyl-2-oxyindol

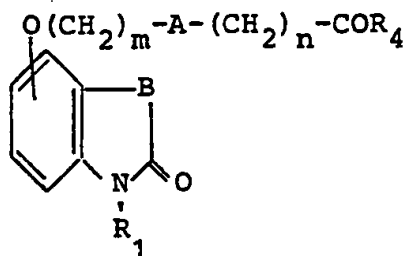
in Form farbloser, prismenartiger Kristalle erhält, Fp. 77,5 bis 79°C.

B i s p i e l 435

3,0 g 5-Hydroxyindol werden in 15 ml einer 2:1-Mischung aus Äthanol und Dimethylformamid gelöst, 1,0 g Natriumäthylat werden zugegeben und man rührt 20 Minuten bei Zimmertemperatur. Zu der so erhaltenen Mischung gibt man tropfenweise unter Rühren bei der gleichen Temperatur während 30 Minuten 4,0 g Äthyl-3-brombutyrat und rührt weitere 30 Minuten bei 70 bis 80°C. Nach der Umsetzung wird die Reaktionsmischung in 250 ml Chloroform gelöst und die Chloroformlösung wird mit Wasser (5 x 100 ml) gewaschen und dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Chloroform abdestilliert und der so erhaltene Rückstand aus Isopropyläther umkristallisiert. Man erhält 3,0 g 5-(3'-Äthoxycarbonyl)-propyloxy-2-oxyindol in Form farbloser, mikroplättchenartiger Kristalle, Fp. 104 bis 106°C.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verbindung der Formel



(I)

worin R_1 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl oder Aralkyl bedeutet,

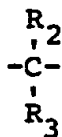
B $-CH_2-$ bedeutet,

A $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{array}$ (worin R_2 und R_3 gleich oder unterschiedlich sein können und je Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellen) oder $-CH=CH-$ bedeutet,

R_4 $-OR_5$ (worin R_5 Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, Cycloalkyl oder Aralkyl darstellt) oder $-N \begin{array}{l} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{array}$ bedeutet (worin R_6 und R_7 gleich oder unterschiedlich sein können und je Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Aralkyl darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bilden können, die weiter ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann), und

m und n je 0 oder eine ganze positive Zahl bedeuten und $m+n$ nicht mehr als 11 bedeutet.

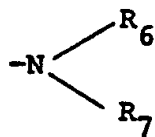
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A



bedeutet, worin R_2 und R_3 die oben angegebenen Definitionen besitzen.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass $R_4 - OR_5$ bedeutet, worin R_5 die oben gegebene Definition besitzt.

4. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_4

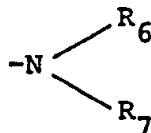


bedeutet, worin R_6 und R_7 die oben gegebene Definitionen besitzen.

5. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A $-CH=CH-$ bedeutet.

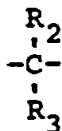
6. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass $R_4 - OR_5$ bedeutet, worin R_5 die oben gegebene Definition besitzt.

7. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_4



bedeutet, worin R_6 und R_7 die oben gegebenen Definitionen besitzen.

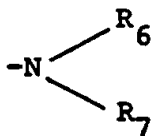
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass A



bedeutet, worin R_2 und R_3 die zuvor gegebenen Definitionen besitzen.

9. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R_4 -OR₅ bedeutet, worin R_5 die oben angegebene Definition besitzt.

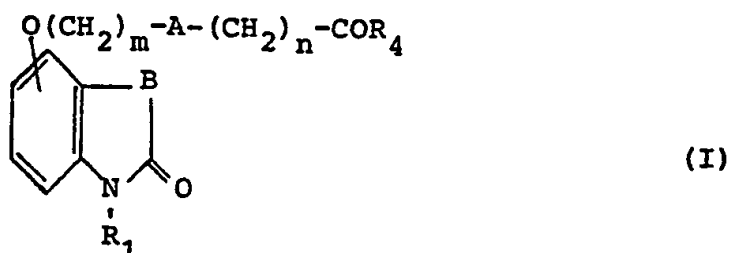
10. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R_4



bedeutet, worin R_6 und R_7 die oben gegebenen Definitionen besitzen.

11. 5-(3'-Äthoxycarbonyl)-propoxy-2-oxyindol.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin R_1 Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl oder Aralkyl bedeutet,

B $-CH_2-$ bedeutet,

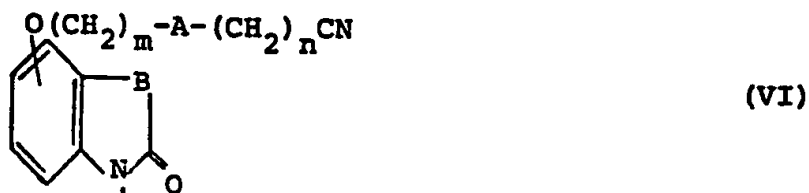
A $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{array}$ (worin R_2 und R_3 gleich oder unterschiedlich sein können und je Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellen) oder $-CH=CH-$ bedeutet,

R_4 $-OR_5$ (worin R_5 Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, Cycloalkyl oder Aralkyl darstellt) oder $-N \begin{array}{l} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{array}$ bedeutet (worin R_6 und R_7 gleich oder unterschiedlich sein können und je Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Aralkyl darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bilden können, die weiter ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann), und

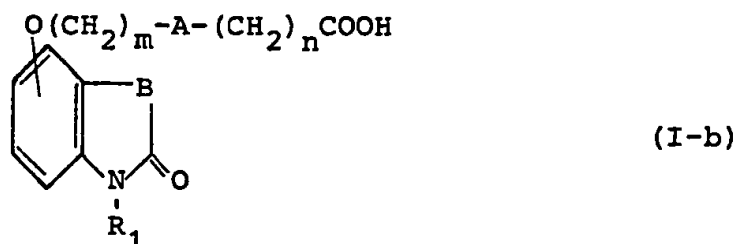
m und n je 0 oder eine positive ganze Zahl bedeuten und $m+n$ nicht mehr als 11 bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man

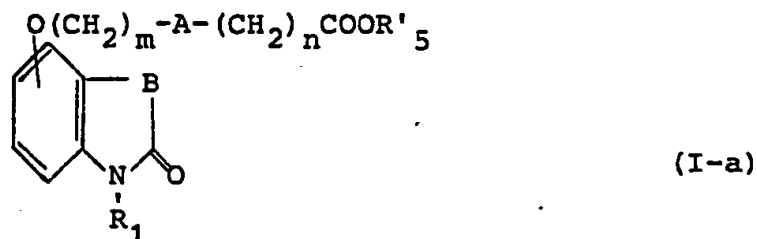
(a) eine Verbindung der Formel



worin R_1 , B, A, m und n die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, hydrolysiert, wobei man eine Verbindung der Formel

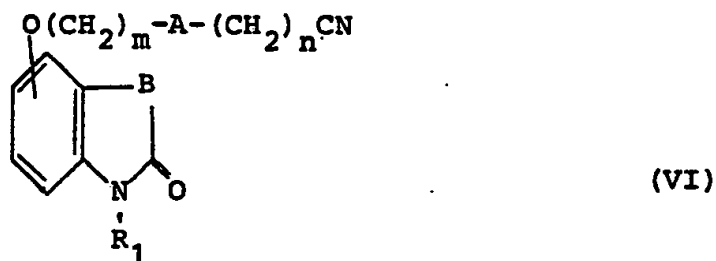


erhält, worin R_1 , B, A, m und n die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, und dann das Produkt der Formel (I-b) mit einem Alkohol der Formel $R_5'OH$ umsetzt, worin R_5' C_{1-8} -Alkyl, Cycloalkyl oder Aralkyl bedeutet, wobei man eine Verbindung der Formel

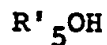


erhält, worin R_1 , R_5' , B, A, m und n die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, oder

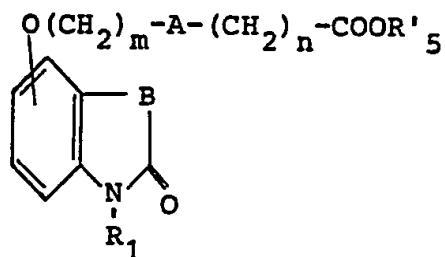
(b) eine Verbindung der Formel



worin R_1 , B, A, m und n die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Alkohol der Formel



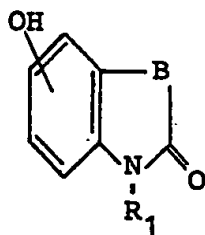
worin R'_5 die zuvor gegebene Bedeutung besitzt, der Alkoholyse unterwirft, wobei man eine Verbindung der Formel



(I-a)

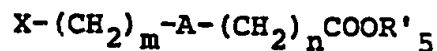
erhält, worin R_1 , R'_5 , A, B, m und n die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, oder

(c) eine Verbindung der Formel



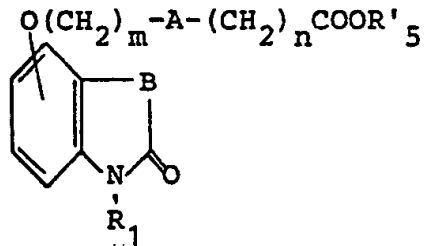
(II)

worin R_1 die oben gegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel



(III)

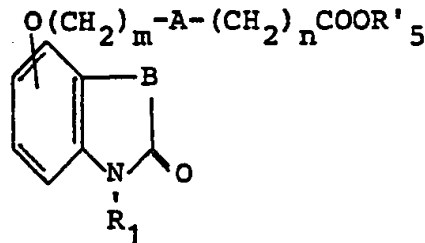
umsetzt, worin R'_5 , A, m und n die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen und X ein Halogenatom bedeutet, wobei man eine Verbindung der Formel



(I-a)

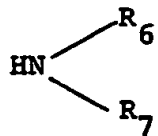
erhält, worin R_1 , R'_5 , A, B, m und n die zuvor gegebenen Definitionen besitzen, oder

(d) eine Verbindung der Formel

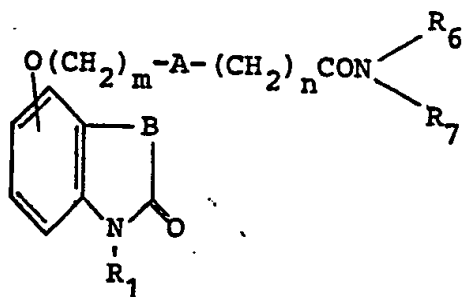


(I-a)

worin R_1 , R'_5 , A, B, m und n die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Amin der Formel



worin R_6 und R_7 die oben gegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei man eine Verbindung der Formel



(I-c)

erhält, worin R_1 , R_6 , R_7 , A, B, m und n die zuvor gegebenen Definitionen besitzen.

13. Pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung von Thrombose und Embolie, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 als aktiven Bestandteil und pharmazeutisch annehmbare Trägermaterialien oder Verdünnungsstoffe enthält.